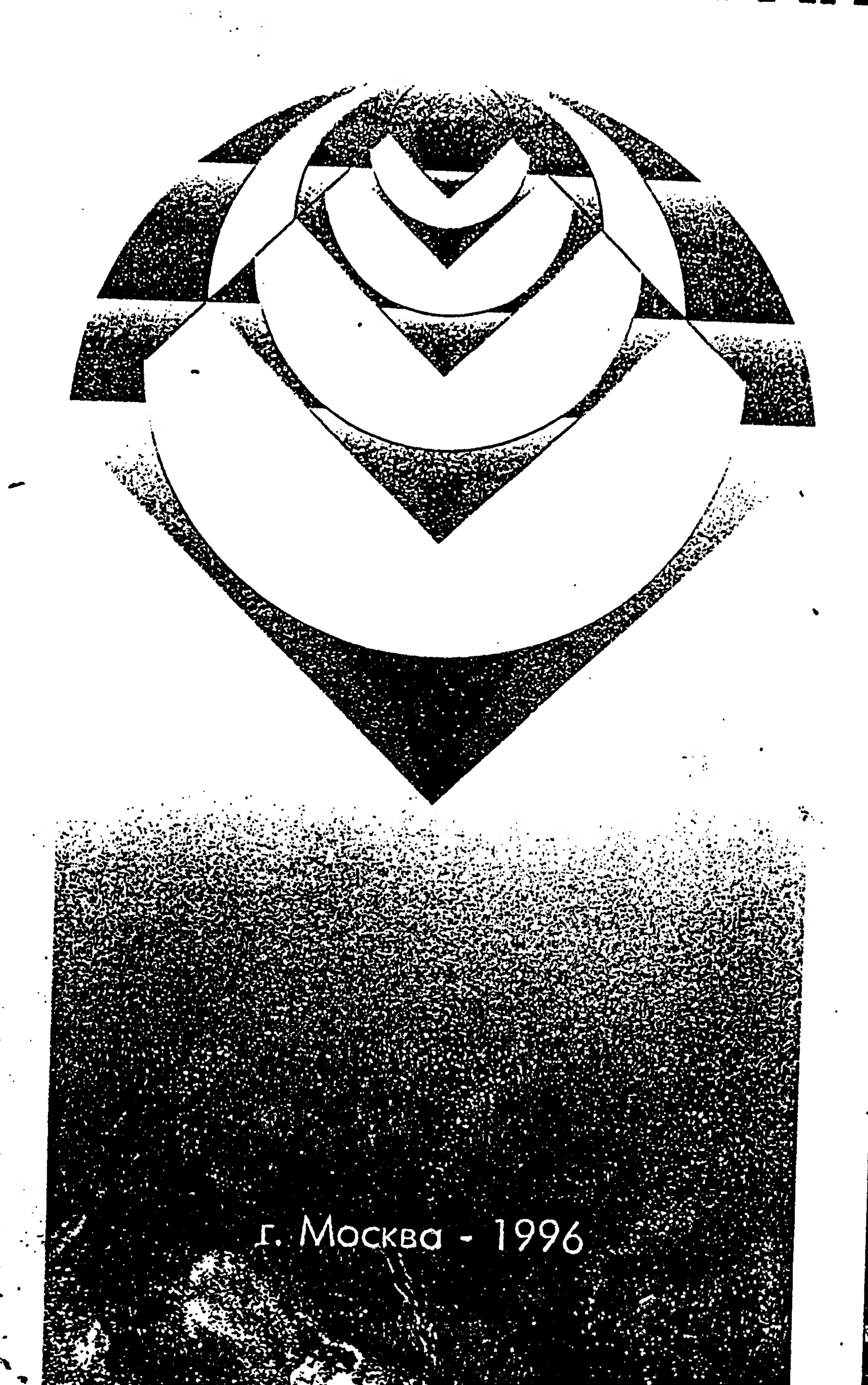
С.Н. Мосолов

ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ



г. Москва - 1996

1

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

антигистам.
(9) { антиаллергич.
противозудн.
(10) адреналитич.

(1) психолептическое
(2) купирующее возб.
(3) антипсихотическое
(4) нейровегетативные
(5) преим. подкорков.
(6) противорвотное
(7) антисоматотропное
(8) пролактинстимул.

Синтез и последующее изучение в начале 50-х годов хлорпромазина (аминазин) ознаменовали открытие психофармакологической эры в истории лечения психических заболеваний.

Синтез и последующее изучение в начале 50-х годов хлорпромазина (аминазин) ознаменовали открытие психофармакологической эры в истории лечения психическ заболеваний. Французские ученые M. Labori, P. Huguenarc R. Alluaume (1952) при проведении анестезии обнаружили у хлорпромазина ганглиоплегическое или нейраплегическое действие ("искусственная гибернация", блокада нейровегетативных реакций) и отметили его способность вызывать "стремление ко сну и безучастность к окружающе без нарушений сознания". J. Delay, P. Deniker и Y. Hari (19 впервые использовали этот препарат у маниакального бол и описали характерное развитие "психомоторного безраз и "психической индиффеентности", т. е. блокирование аффективных реакций без изменения сознания и мышления

В 1957 году эти авторы дали психофизиологическое определение нейролептикам, включающее 5 признаков, н утратившее своего значения до настоящего времени:

1. психолептическое действие без снотворного влияни
2. купирование различных состояний психомоторного возбуждения;
3. способность редуцировать некоторые психозы (антипсихотическое действие);
4. способность вызывать характерные неврологическ нейровегетативные реакции;
5. преимущественное воздействие на подкорковые ст мозга.

Высказанная гипотеза о связи между антипсихотическим и экстрапирамидным действием нейролептиков в последующем нашла блестящее подтверждение в обнаружении у них специфической дофаминблокирующей активности. Способность блокировать постсинаптические дофаминергические рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма дофамина является единственным общим биохимическим свойством для всех нейролептиков.

Высказанная гипотеза о связи между антипсихотическ экстрапирамидным действием нейролептиков в последую нашла блестящее подтверждение в обнаружении у них специфической ***дофаминблокирующей активности*** (Carlson A., Lindquist M., 1963). Способность блокироват постсинаптические дофаминергические рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма доф что подтверждается повышенным содержанием главного продукта распада дофамина - гомованилиновой кислоть биологических жидкостях, является единственным общим биохимическим свойством для всех нейролептиков.

В последующем была также показана прямая зависимость выраженности антипсихотического эффекта препарата от силы его блокирующего воздействия на дофаминергические рецепторы. В последнее время их выделяют 4 типа. На $Д_3$ пресинаптические рецепторы, с которыми ранее связывались дезингибирующие свойства некоторых препаратов, и на $Д_4$ рецепторы, связанные с системой циклического АМФ, нейролептики оказывают незначительное влияние. Основное нейролептическое действие препаратов развивается в связи с блокадой $Д_2$ и, возможно, $Д_1$ постсинаптических дофаминовых рецепторов. Считается, что блокада $Д_1$-рецепторов ответственна преимущественно за антипсихотический эффект, а блокада $Д_2$-рецепторов - за развитие неврологической симптоматики (Costentin Y. с соавт., 1987 и др.). Важное значение в развитии антипсихотического действия некоторых классических нейролептиков имеет блокада $Д_3$ постсинаптических рецепторов, расположенных в лимбической области. Атипичный нейролептик клозапин (лепонекс) воздействует преимущественно на 4-й тип дофаминергических рецепторов. Активирующие нейролептики типа сульпирида (эглонил, догматил) в небольших дозах могут стимулировать дофаминергическую нейропередачу, по-видимому, за счет частичной блокады пресинаптических рецепторов, а в высоких дозах ее подавлять.*

Другими клиническими проявлениями блокады дофаминергической системы являются аналгезирующие и антиэметические свойства нейролептиков (угнетение рвотного центра), а также снижение содержания гормона роста и увеличение выработки гормона пролактина (нейроэндокринные побочные эффекты, включая галакторею и нарушение менструального цикла).

В последние годы резко активизировался интерес к функции ***$С_2$* - серотониновых рецепторов**. Дело в том, что ***атипичные нейролептики*** типа клозапина (лепонекс, азалептин, алемоксан), рисперидона, сертиндола, сероквела и оланзапина обладают сильной способностью их блокировать, с чем связывается отсутствие у этих препаратов выраженных экстрапирамидных побочных эффектов и положительное влияние на дефицитарную симптоматику при шизофрении. (Baldessarini R.J., Frankenburg F.R., 1991; Meltzer H.Y., 1993 и др.).

Способность атипичных нейролептиков сглаживать негативную симптоматику некоторые исследователи связывают с нарушением у этих больных центральных серотонинергических механизмов (Meltzer H.Y., 1989; Johnstone E.C., 1991; Csernansky J.G., 1994 и др.). Считается, что серотонинергическая система оказывает модулирующее влияние на дофаминергическую систему. Другими положительными сторонами атипичных нейролептиков, отчасти объясняемые одновременной сбалансированной блокадой $Д_2$ и $С_2$ рецепторов, являются их способность оказывать эффект у резистентных к классическим препаратам больных шизофренией (Kane J. с соавт., 1988 и др.) и не вызывать явлений поздней дискинезии (Meltzer H., 1993; Wetzel H. с соавт., 1995 и др.).

* Более детальное изучение механизмов действия нейролептиков на современном этапе затрудняется тем, что различные типы пре- и постсинаптических дофаминергических рецепторов в разных морфологических областях мозга выполняют разные функции и взаимодействуют между собой.

мускариновые

Возникновение паркинсоноподобной симптоматики зависит также от блокирующей силы препарата на **_мускариновые холинергические рецепторы_**. Холинолитическое и дофаминблокирующее действие в известной мере находятся в реципрокных отношениях. Известно, например, что в нигростриальной области $Д_2$-рецепторы сдерживают высвобождение ацетилхолина. Именно этим обусловлено корригирующее влияние на нейролептические экстрапирамидные побочные явления холинолитических препаратов. Тиоридазин (меллерил, сонапакс), хлорпротиксен (труксал) и клозапин (лепонекс) имеют высокую тропность к мускариновым рецепторам и практически не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов, так как блокируют одновременно холинергические и дофаминергические рецепторы. Галоперидол и фенотиазиновые производные пиперазинового ряда оказывают сильное воздействие на дофаминовые рецепторы, но очень слабо влияют на холиновые. Этим обусловлена их способность вызывать выраженные экстрапирамидные побочные явления, которые уменьшаются при применении очень высоких доз, когда холинолитическое влияние становится ощутимым. Хлорпромазин (аминазин) по соотношению этих свойств занимает промежуточное положение.

Химическая структура препарата в известной степени определяет его биохимические (нейромедиаторные) и клинические свойства.

Антиаллергическое и противозудное действие нейролептиков связывают с их **_антигистаминными свойствами_**. Высокой антигистаминной активностью обладают алимемазин (терален) и прометазин (фенерган).

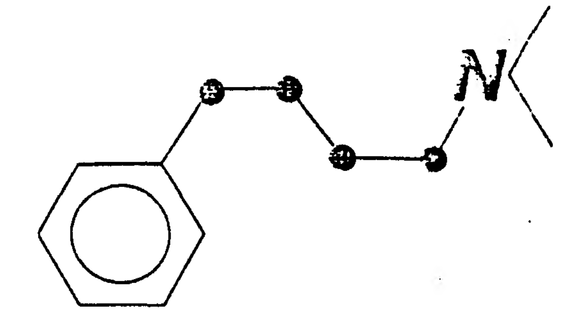
Помимо дофаминблокирующего, антисеротонинергического, холинолитического и антигистаминного эффектов, большинство нейролептиков обладают **_адренолитическими свойствами_**, то есть блокируют как центральные, так и периферические альфа-адренорецепторы. Это действие ответственно за развитие гипотензивных и других нейровегетативных побочных эффектов.

Согласно гипотезе T. Savini (1974) нейролептики соответственно их изостерической пространственной структуре могут быть разделены на 6 больших групп:

- фенотиазины и другие трициклические производные;
- бутирофеноны и дифенилбутилперидиновые и или пиперазиновые производные;
- производные пиримидина и имидазолидинона;
- бензамиды;
- производные индола;
- резерпин и его аналоги.

трициклич и фенотиазиновые
ДФБП + бутирофеноны и пиперазины
произв. пиримидина и имидазолидинона
бензамиды
произв. индола
резерпин и его аналоги

При этом все нейролептики имеют, по мнению P. Janssen, следующий общий облигатный фрагмент их химической формулы, ответственный за развитие специфических нейролептических эффектов:



КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ПО ИЗОСТЕРИЧЕСКОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

Таблица 3.1

КЛАСС НЕЙРОЛЕПТИК	ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ	ОСНОВНЫЕ ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ
ФЕНОТИАЗИНОВЫЕ, ДРУГИЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ — АЛИФАТИЧЕСКИЕ	**АЛИМЕМАЗИН**	**ТЕРАЛЕН**, [illegible], ВАЛЕРГАН, [illegible], ТРИМЕПРАЗИН
	АЦЕПРОМАЗИН	ПЛЕГИЦИЛ
	ЗОТЕПИН	ЛОДОПИН, НИПОЛЕПТ
	ЛЕВОМЕПРОМАЗИН (МЕТОТРИМЕПРАЗИН)	**ТИЗЕРЦИН**, НОЗИНАН, ЛЕВОПРОМ, ТИРНАМИН, ВЕРАКТИЛ
	ОКСОМЕМАЗИН	ДОКСЕРГАН
	ПРОМАЗИН	ПРОПАЗИН, СПАРИН, ПРОТАКТИН, ПРАЗИН
	ПРОМЕТАЗИН	ФЕНЕРГАН, [illegible], СОМИНЕКС
	ТРИФЛУПРОМАЗИН	ПСИКВИЛ, ВЕСПРИН
	ХЛОРПРОМАЗИН	АМИНАЗИН, **ЛАРГАКТИЛ**, **ТОРАЗИН**, МЕГАФЕН, ХЛОРАКТИЛ
	ХЛОРПРОТИКСЕН	ТАРАКТАН, [illegible], **ТРУКСАЛ**
	ЦИАМЕМАЗИН	ТЕРЦИАН
ПИПЕРИДИНОВЫЕ	КАРПИПРАМИН	ПРАЗИНИЛ, ДЕФЕКТОН
	КЛОКАПРАМИН	КЛОФЕКТОН
	МЕЗОРИДАЗИН	СЕРЕНТИЛ, ЛИДАНИЛ
	МЕТОПИМАЗИН	ВОГАЛЕН
	ПЕРИМЕТАЗИН	ЛЕПТРИЛ
	ПЕРИЦИАЗИН	**НЕУЛЕПТИЛ**, [illegible], НЕУПЛАСТИЛ, АПАМИН, НЕУЛАКТИЛ
	ПИПЕРАЦЕТАЗИН	[illegible], АКТАЗИН, [illegible]
	ПИПОТИАЗИН	ПИПОРТИЛ
	ТИОРИДАЗИН	**МЕЛЛЕРИЛ**, [illegible], **СОНАПАКС**, ТИОРИЛ, [illegible]
ПИПЕРАЗИНОВЫЕ	АЦЕТОФЕНАЗИН	ТИНДАЛ
	ЗУКЛОПЕНТИКСОЛ	КЛОПИКСОЛ, ЦИСОРДИНОЛ, КЛОПЕНТИКСОЛ, [illegible]
	КЛОЗАПИН	ЛЕПОНЕКС, АЛЕМОКСАН, АЗАЛЕПТИН, КЛОЗАРИЛ
	КЛОРОТЕПИН	КЛОТЕПИН
	КЛОТИАПИН	ЭТУМИН
	ЛОКСАПИН	ЛОКСАПАК, ДАКСОЛИН, ЛОКСИТАН
	МЕТОФЕНАЗИН	ФРЕНОЛОН
	ОЛАНЗАПИН	
	ПЕРФЕНАЗИН	ЭТАПЕРАЗИН, ТРИЛАФОН, ТРИМЕФАН, МЕТИД
	ПРОХЛОРПЕРАЗИН	МЕТЕРАЗИН, ТЕМЕНТИЛ, СЕМЕТИЛ, КОМПАЗИН
	СЕРОКВЕЛ	
	ТИОПРОПЕРАЗИН	МАЖЕПТИЛ, ЦЕФАЛМИН
	ТИОТИКСЕН	НАВАН, ОРБИНАМОН
	ТИЭТИЛПЕРАЗИН	ТОРЕКАН, ТОРЕСТЕН
	ТРИФЛУОПЕРАЗИН	СТЕЛАЗИН, ТРИФТАЗИН, ТЕРФЛУЗИН
	ФЛУПЕНТИКСОЛ	ЭМЕРГИЛ, ФЛУАНКСОЛ, ДЕПИКСОЛ, МЕТАМИН
	ФЛУПЕРЛАПИН	
	ФЛУФЕНАЗИН	МОДИТЕН, ПЕРМИТИЛ, ПРОЛИКСИН, ФТОРФЕНАЗИН, ЛИОГЕН
БУТИРОФЕНОНЫ И ДИФЕНИЛБУТИЛ-ПИПЕРИДИНОВЫЕ И ПИПЕРАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ	БЕНПЕРИДОЛ	ФРЕНАКТИЛ, ГЛИАНИМОН, АНКВИЛ, ПСИХОБЕН
	БРОМПЕРИДОЛ	ИМПРОМЕН, АЗУРЕН
	ГАЛОПЕРИДОЛ	ГАЛДОЛ, ПЕРИДОЛ, СЕРЕНАСЕ, СИГАПЕРИДОЛ, ДРИДОЛ, СЕНОРМ
	ДРОПЕРИДОЛ	ДРОЛЕПТАН, ИНАПСИН
	МЕЛПЕРОН	БУРОНИЛ, ЭУНЕРПАН, МЕЛПАКС
	МОПЕРОН	СЕДАЛИУМ, ЛУВАТРЕН
	ПЕНФЛУРИДОЛ	СЕМАП, ФЛУПИДОЛ
	ПИМОЗИД	ОРАП, ОПИРАН, ПИРИУМ
	ПИПАМПЕРОН	ДИПИПЕРОН, ПРОПИТАН, ПИПЕРОНИЛ
	СПИПЕРОН	СПИРОПИТАН, СПИРОПЕРИДОЛ
	ТРИФЛУОПЕРИДОЛ	ТРИСЕДИЛ, ТРИПЕРИДОЛ, ПСИХОПЕРИДОЛ
	ФЛУАНИЗОН	СЕДАЛАНД
	ФЛУШПИРИЛЕН	ИМАП, РЕДЕПТИН
БЕНЗАМИДЫ	АМИСУЛЬПИРИД	СОЛИАН, СОЦИАН, ДЕНИБАР
	ВЕРАЛИПРИД	АГРЕАЛ
	МЕТОКЛОПРАМИД	ПРИМПЕРАН, ЦЕРУКАЛ, МАКСОЛОН, ЭРИПЕРАЛ
	РЕМОКСИПРИД*	РОКСИАМ*
	СУЛЬПИРИД	ЭГЛОНИЛ, ДОГМАТИЛ, НЕОГАМА, МЕРЕЗА, ПАРАТИЛ
	СУЛЬТОПРИД	БАРНЕТИЛ, ТОПРАЛ, ДЕЛПРАЛ
	ТИАПРИД	ТИАПРИДАЛЬ, ЭКВИЛИУМ
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА И ИМИДАЗОЛИДИНОНА	РИСПЕРИДОН	РИСПЕРДАЛ, РИСПОЛИН, БЕРИВОН, *рисполепт*
	СЕРТИНДОЛ	
ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА	КАРБИДИН	
	МОЛИНДОН	МОБАН, ЛИДОН
РЕЗЕРПИН И ЕГО АНАЛОГИ	ОКСИПЕРТИН	ЭКВИПЕРТИН, ФОРИТ, ИНТЕГРИН, ОПЕРТИЛ
	РЕЗЕРПИН	СЕРПАЗИЛ, САНДРИЛ

* [illegible] из производства в связи с появлением нескольких случаев апластической анемии и цитопении (Murphy G.E. с соавт., 1994)

В зависимости от особенностей строения боковой цеп выделяют различные подгруппы нейролептиков и отдельны препараты (см. табл. 3.1).

Химическая структура препарата в известной степени определяет его биохимические (нейромедиаторные) и клинические свойства. Алифатические фенотиазины облад сильной адренолитической и холинолитической активност в клинике проявляется в виде выраженного седативного эф и мягкого действия на экстрапирамидную систему. Бутиро и пиперазиновые фенотиазины обладают слабыми адренолитическими и холинолитическими свойствами, но сильной дофаминблокирующей активностью, а в клиничес условиях наиболее мощным глобальным антипсихотическ действием и выраженными экстрапирамидными побочным эффектами. Пиперидиновые фенотиазины и бензамиды за промежуточное положение и обладают преимущественн средним антипсихотическим действием, связанным с мене отчетливо выраженной дофаминблокирующей активност

В спектрах клинической активности нейролептиков выделяют несколько определяющих параметров:

1. Глобальное антипсихотическое или "инцизивное" действие

2. Первичное седативное (затормаживающее) действие

3. Избирательное или селективное антипсихотическое действие

4. Активирующее (растормаживающее, дезингибирующее и антиаутистическое) антипсихотическое действие

5. Депрессогенное действие

6. Нейротропное действие

7. Соматотропное действие

В спектрах клинической активности нейролеп выделяют несколько определяющих параметров

1. Глобальное антипсихотическое или "инциз действие (режущее, проникающее, по терминологии французских авторов) - общая способность препарата недифференцированно и равномерно редуцировать ра: проявления психоза и препятствовать прогредиентности заболевания, что феноменологически напоминает дейст шоковых методов терапии. Этот эффект, по-видимому, св: первичным эмоциотропным действием нейролептиков и б наиболее напряженных аффектов – страха, тревоги, растерянности, мании, депрессии и др. Редукция собстве психотической симптоматики (бред, галлюцинации, остр нарушения мышления и др.) происходит постепенно, в те нескольких дней или недель терапии, но в острых случая: протекать по типу резкого обрыва психоза. По мере ра: антипсихотического эффекта нередко обнруживаются т паркинсонические побочные эффекты, акинето-ригидны симптомокомплекс и вторичная седация, которые могут предшествовать появлению нейролептической депресс Критическая редукция психоза, напротив, может сопрое активирующим эффектом. С глобальным антипсихотиче действием нейролептиков связывают их способность за темп прогредиентности течения заболевания у больных шизофренией.

2. Первичное седативное (затормаживающ действие, необходимое для быстрого купирования галлюцинаторно-бредового или маниакального возбу: при правильном подборе дозы обнаруживается уже в г часы терапии. Помимо явлений психомоторной заторможенности, седативный эффект сопровождаетс глобальным депримирующим влиянием на ЦНС, в том явлениями брадипсихизма, нарушениями концентраци внимания, снижением вигилитета (уровня бодрствован гипнотическим действием. В течение первой недели ле выраженность этой симптоматики обычно уменьшаетс персистирование более длительное время должно настораживать в плане возможности развития

нейролептической депрессии. Вместе с тем, следует помнить, что в некоторых случаях ряд нейролептиков может первично вызывать обратную реакцию, связанную с острыми явлениями экстрапирамидного дистонического криза и сопровождающуюся резким психомоторным возбуждением. Эта реакция обычно проходит при увеличении дозы препарата или введении холинолитиков.

Первичную или неспецифическую седацию следует отличать от ***вторичной или специфической седации***, свойственной только нейролептической терапии и являющейся частью глобального антипсихотическоего эффекта. Она характеризуется аффективной индифферентностью, нейтральностью эмоциональных реакций без нарушения уровня бодрствования и интеллектуальных функций и не исчезает даже при длительном применении небольших доз препаратов. С этим действием связывают положительное влияние нейролептиков при неврозо- и психопатоподобных синдромах.

3. Избирательное или селективное антипсихотическое действие связано с преимущественным воздействием на отдельные симптомы-мишени состояния, например, на бред, галлюцинации, расторможенность влечений, нарушения мышления или поведения. Как правило, эти эффекты появляются вторично, вслед за развитием глобального антипсихотического или первичного седативного действия. Поэтому для его проявления требуется более длительная и систематическая нейролептическая терапия.

4. Активирующее (растормаживающее, дезингибирующее и антиаутистическое) антипсихотическое действие развивается постепенно и связано с редукцией кататонических проявлений и компенсацией аутистических нарушений с налаживанием интерперсональных связей. Психоактивирующие свойства обнаруживаются прежде всего у больных шизофренией с дефицитарной (негативной) симптоматикой и проявляются в сглаживании апато-абулических нарушений. Больные становятся более инициативными открытыми, доступными контакту, а также психотерапевтическому и социо-реабилитационному воздействию. Некоторые исследователи (Темков И., Киров К., 1970) антикататоническое или растормаживающее действие нейролептиков склонны рассматривать как отдельные свойства. Активирующий эффект может обнаруживаться уже на начальных этапах терапии и при применении в небольших дозах присущ большинству нейролептиков, обладающих мощным глобальным антипсихотическим действием . Этот эффект часто сопровождается явлениями акатизии и тасикинезии.

В последние годы появилась группа препаратов (сульпирид, карпипрамин, амисульпирид, ритансерин, клокапрамин), у которых дезингибирующее и антиаутистическое действие является основным в спектре их психотропной активности. Некоторые авторы в этой связи выделяют даже ***антидефицитарное действие***, т.е. способность корригировать проявления негативной процессуальной симптоматики. При длительном применении дезингибирующих нейролептиков может развиваться гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, которая клинически манифестирует в виде обострений психической симптоматики - "психозы

сверхчувствительности (Chouinard G., Jones B.D., 1980) и/или поздних дискинезий. Этих свойств практически лишена - для группа атипичных нейролептиков (рисперидон, сероквель, сертиндол, оланзапин и др.), которые, наряду с антидефицитарны действием, оказывают отчетливый антипсихотический эффект.

5. Депрессогенное действие - способность нейролептиков при длительном применении вызывать специфические нейролептические (заторможенные) депрессии. В зависимости от типа нейролептика их феноменология может несколько отличаться. При использовании седативных нейролептиков развиваются вяло-апатические формы, а при применении мощных антипсихотиков (инцизивных нейролептико чаще возникают гипервитальные варианты.

6. Нейротропное действие связано с дофаминблокирующим влиянием на экстрапирамидную нервну систему и проявляется на разных этапах терапии целым спектро неврологических нарушений, от острых пароксизмальных до хронических (практически необратимых). Нейротропный эффе минимален у новой группы атипичных нейролептиков (клозапин, рисперидон, сероквел и др.).

7. Соматотропное действие обнаруживается в нейро-вегетативных и эндокринных побочных эффектах, в том числе гипотензивных реакциях, и связано, в основном, с выраженностью адренолитических и холинолитических свойств препарата.

Наиболее важное значение при выборе нейролептика и определении спектра его психотропной активности имеет соотношение первых двух параметров, т. е. глобального антипсихотического и первичного седативного эффектов.

Наиболее важное значение при выборе **нейролептика и** определении спектра его психотропной активности **имеет** соотношение первых двух параметров, т. е. глобального антипсихотического и первичного седативного **эффектов.**

Основываясь на этом принципе P. A. Lambert, E. Revol (1966) предложили биполярную ***классификацию нейролептиков,*** расположив их в едином ряду, в котором слева направо убыва седативные, а нарастают антипсихотические свойства. Мы также выстроили подобный ряд из основных нейролептиков в таблице 3.2. При этом на одном полюсе (вверху) расположили такие препараты как тизерцин, аминазин, пропазин, лепонекс, неулептил, а на противоположном (внизу) - галоперидол, пипортил, мажептил, триседил, сультоприд. Первые обладают выраженными затормаживающими и сомнолентными свойства и способностью резко снижать вигилитет (уровень бодрствования) больных, что приводит к развитию психическо индифферентности, пассивности и депрессии.

Нейролептикам с сильным общим антипсихотическим действием при применении в малых дозах свойственны растормаживающие или активирующие эффекты; с нараста дозы нарастают их купирующие (инцизивные) и антиманиакальные свойства, то есть способность "обрывать психотическую (галлюцинаторно-бредовую) и маниакальную симптоматику. В силу двойственности клинических эффектов, зависимости от уровня применяемых доз, такие нейролептик иногда называют биполярными (Petit M., Collonna L., 1978) ил двухфазными в отличие от монополярных (седативных), котор независимо от дозы обладают затормаживающими свойства

...ДАТИВНОЕ И АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ. ...ОЗЫ И АМИНАЗИНОВЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ

Таблица 3.2

...ЙРОЛЕПТИК	...ДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ	...ТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ	...ИНАЗИНОВЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ (условные единицы)	...РЕДНЯЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА (мг)	...ТОЧНЫЕ ДОЗЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СТАЦИОНАРЕ (мг)
...ОРПРОМАЗИН (АМИНАЗИН)	++++	++	1.0	300	200-1000
...ОМЕПРОМАЗИН (ТИЗЕРЦИН)	++++	+	1.6	200	150-600
...ОЗАПИН (ЛЕПОНЕКС, АЗАЛЕПТИН)	++++	+++	1.0	300	100-900
...ОРИДАЗИН (МЕЛЛЕРИЛ, СОНАПАКС)	+++	+	1.5	200	50-500
...ОРПРОТИКСЕН (ТРУКСАЛ)	+++	++	2.0	150	30-200
...ИЦИАЗИН (НЕУЛЕПТИЛ)	+++	+	5.0	60	300-100
...КСАПИН (ЛОКСИТАН)	+++	++	4.0	75	20-250
...ОМАЗИН (ПРОПАЗИН)	+++	+	1.0	300	100-800
...ОПЕНТИКСОЛ (ЦИСОРДИНОЛ, КЛОПИКСОЛ)	+++	++	4.0	75	25-150
...ЕМАЗИН (ТЕРАЛЕН)	++	+	3.0	100	25-40
...ФЕНАЗИН (ЭТАПЕРАЗИН, ТРИЛАФОН)	++	++	6.0	50	20-100
...ИФЛУОПЕРАЗИН (ТРИФТАЗИН, СТЕЛАЗИН)	++	+++	6.0	50	20-100
...ЛОПЕРИДОЛ (ГАЛДОЛ)	++	+++	30.0	10	6-100
...ИНДОЛ (МОБАН)	++	+++	3.0	100	50-250
...ЬТОПРИД (БАРНЕТИЛ, ТОПРАЛ)	++	+++	0.5	600	200-1200
...ПЕРИДОЛ (ФРЕНАКТИЛ)	++	+++	40.0	6	2-14
...УПЕНТИКСОЛ (ФЛУАНКСОЛ)	++	+++	20.0	12	3-18
...ФЛУОПЕРИДОЛ (ТРИСЕДИЛ)	++	++++	40.0	5	1-15
...ОПЕРИДОЛ (ДРОЛЕПТАН)	++	++++	50.0	4	2-40
...ОХЛОРПЕРАЗИН (МЕТЕРАЗИН)	+	++	3.0	100	75-200
...УФЕНАЗИН (МОДИТЕН, ФТОРФЕНАЗИН)	+	+++	35.0	8	2-20
...МОЗИД (ОРАП)	+	++	35.0	8	2-20
...ПОТИАЗИН (ПИПОРТИЛ)	+	+++	7.0	40	30-120
...ЙРОПЕРАЗИН (МАЖЕПТИЛ)	+	++++	15.0	20	5-60
...ОКВЕЛ	+	++	1.0	400	75-750
...СПЕРИДОН (РИСПЕРДАЛ)	+	++	35.0	6-8	4-16
...ФЕНАЗИН (ФРЕНОЛОН)	+	++	7.5	40	10-100
...ПРИД (ТИАПРИДАЛЬ)	+	+	1.0	300	200-600
...ЛЬПИРИД (ЭГЛОНИЛ, ДОГМАТИЛ)	-	++	0.5	600	400-2000
...РБИДИН	-	+	3.0	100	50-200
...ИПРАМИН (ПРАЗИНИЛ, ДЕФЕКТОН)	-	++	3.0	100	50-300

Примечание к таблице 3.2

++++ сильное (максимально выраженное) действие;
+++ выраженное;
++ умеренное (среднее);
+ слабое;
- отсутствует.

Приведенные дозы и аминазиновые эквиваленты используются при пероральном приеме препаратов, в случае парентерального введения дозу следует уменьшить в среднем в 2 раза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ
(Deniker P., Ginestet D., 1975)

Таблица

КЛАССЫ		ПРЕПАРАТЫ		ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ
СЕДАТИВНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ	⇧ СЕДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ	ЛЕВОМЕПРОМАЗИН (НОЗИНАН, ТИЗЕРЦИН) РЕЗЕРПИН И ЕГО АНАЛОГИ ХЛОРПРОМАЗИН (АМИНАЗИН, ЛАРГАКТИЛ) ХЛОРПРОТИКСЕН (ТРУКСАЛ) ЦИАМЕМАЗИН (ТЕРЦИАН) КЛОЗАПИН (ЛЕПОНЕКС, АЗАЛЕПТИН) ЛОКСАПИН (ЛОКСИТАН)	⇧ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫЕ	Выраженные нейровегетативны (ортостатическая гипотенезия), умеренные эндокринные эффек вяло-апатические депрессии.
СРЕДНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ		ТИОРИДАЗИН (МЕЛЛЕРИЛ, СОНАПАКС) ПРОМАЗИН (ПРОПАЗИН) ПЕРИЦИАЗИН (НЕУЛЕПТИЛ) АЛИМЕМАЗИН (ТЕРАЛЕН) ТИАПРИД (ТИАПРИДАЛЬ) СЕРОКВЕЛ РИСПЕРИДОН		Умеренные или слабые экстрапирамидные, умеренные эндокринные побочные эффек
		ФЛУШПИРИЛЕН (ИМАП) ПИМОЗИД (ОРАП) ПЕНФЛУРИДОЛ (СЕМАП)		
ПОЛИВАЛЕНТНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ	РАСТОРМАЖИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ⇩	ЗУКЛОПЕНТИКСОЛ (КЛОПИКСОЛ, ЦИСОРДИНОЛ) ГАЛОПЕРИДОЛ (ГАЛДОЛ) ФЛУФЕНАЗИН (МОДИТЕН) МОЛИНДОН (МОБАН) ТИОПРОПЕРАЗИН (МАЖЕПТИЛ) БЕНПЕРИДОЛ (ФРЕНАКТИЛ) ПИПОТИАЗИН (ПИПОРТИЛ) ДРОПЕРИДОЛ (ДРОЛЕПТАН) СУЛЬТОПРИД (БАРНЕТИЛ, ТОПРАЛ) ФЛУПЕНТИКСОЛ (ФЛУАНКСОЛ)	НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ⇩	Выраженные экстрапирамидн (акинето-ригидный синдром), умеренные эндокринные побо эффекты, редко гипервитальн депрессии.
РАСТОРМАЖИВАЮЩИЕ (ДЕЗИНГИБИРУЮЩИЕ) НЕЙРОЛЕПТИКИ		ТРИФЛУОПЕРИДОЛ (ТРИСЕДИЛ) ПЕРФЕНАЗИН (ЭТАПЕРАЗИН) ПРОХЛОРПЕРАЗИН (МЕТЕРАЗИН) ТРИФЛУОПЕРАЗИН (СТЕЛАЗИН, ТРИФТАЗИН) МЕТОФЕНАЗИН (ФРЕНОЛОН) КАРБИДИН СУЛЬПИРИД (ЭГЛОНИЛ, ДОГМАТИЛ) КАРПИПРАМИН (ПРАЗИНИЛ, ДЕФЕКТОН)		Выраженные или умеренные экстрапирамидные (гиперкинетические) синдром слабые или умеренные эндокринные побочные эффе

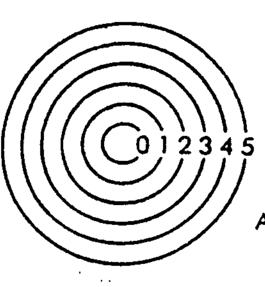
Сохранив принцип биполярной классификации, P. Denik D. Ginestet (1975) противопоставили седативный и растормаживающий эффекты нейролептиков и выделили 4 основные группы (см. табл. 3.3). Под средними ("малыми") нейролептиками авторы подразумевали препараты с умеренными антипсихотическими и седативными свойства вызывающие выраженных побочных явлений. Поливалентн нейролептики сочетают в себе мощное антипсихотическо действие с седативным или дезингибирующим. Группа растормаживающих нейролептиков оказывает свое активирующее действие преимущественно при применен небольших дозах. Эта клиническая классификация нейрол получила наибольшее распространение в европейских ст Сохранив авторский принцип, мы дополнили таблицу 3.3 р новых препаратов, расположив их в соответствии с собст клиническим опытом. Кроме того, для каждой группы преп представлен также характерный спектр побочных эффект

На американском континенте преобладающей являе ***"хлорпромазиновых или аминазиновых эквивалентов"***. В соответствии с ней эффективность вс нейролептиков практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивиду

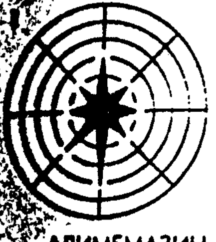
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

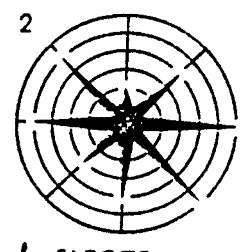
Рисунок 3.1

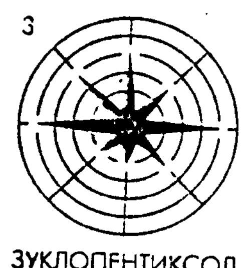
ДЕЙСТВИЕ:
0 - ОТСУТСТВУЕТ
1 - ОЧЕНЬ СЛАБОЕ
2 - СЛАБОЕ
3 - СРЕДНЕЕ
4 - СИЛЬНОЕ
5 - ОЧЕНЬ СИЛЬНОЕ

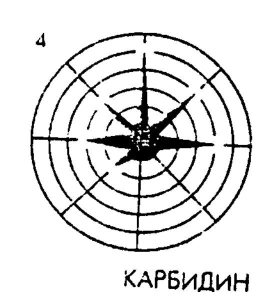


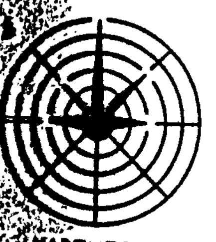
АКТИВИРУЮЩЕЕ (дезингибирующее, антиаутистическое)
АНТИКАТАТОНИЧЕСКОЕ
АНТИГАЛЛЮЦИНАТОРНО-БРЕДОВОЕ
АНТИМАНИАКАЛЬНОЕ
СЕДАТИВНОЕ (снотворное)
ГИПОТЕНЗИВНОЕ
ГЛОБАЛЬНОЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ
ЭКСТРАПИРАМИДНОЕ

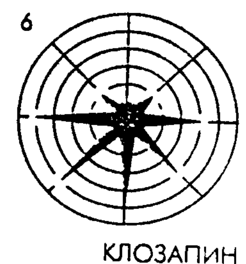
1

АЛИМЕМАЗИН (терален)

2

ГАЛОПЕРИДОЛ

3

ЗУКЛОПЕНТИКСОЛ (сординол, клопиксол)

4

КАРБИДИН

5

КАРПИПРАМИН (празинил)

6

КЛОЗАПИН (азалептин, лепонекс)

7

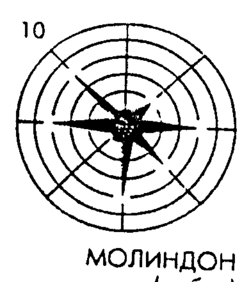
ЛЕВОМЕПРОМАЗИН (тизерцин)

8

ЛОКСАПИН (локситан)

9

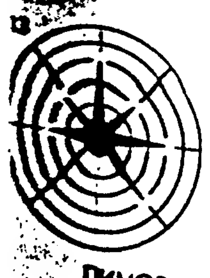
МЕТОФЕНАЗИН (френолон)

10

МОЛИНДОН (мобан)

11

ПЕРИЦИАЗИН (неулептил)

12
ПЕРФЕНАЗИН (этаперазин)

13

ПИМОЗИД (орап)

14

ПИПОТИАЗИН (пипортил)

15
ПРОМАЗИН (пропазин)

16

ПРОХЛОРПЕРАЗИН (метеразин)

Рисунок 3.1 (продолж.



РИСПЕРИДОН (риспердал)



СУЛЬПИРИД (эглонил, догматил)



СУЛЬТОПРИД (барнетил, топрал)



ТИОПРОПЕР (може



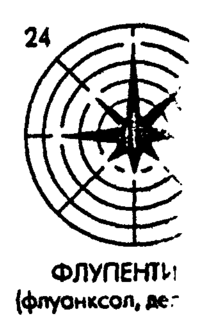
ТИОРИДАЗИН (меллерил, сонапакс)



ТРИФЛУОПЕРАЗИН (трифтазин, стелазин)



ТРИФЛУПЕРИДОЛ (триседил)



ФЛУПЕНТИ (флуанксол, де

25

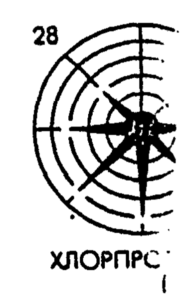
ФЛУФЕНАЗИН (модитен)



ФЛУШПИРИЛЕН (имап)



ХЛОРПРОМАЗИН (аминазин)



ХЛОРПРС

мощностью антипсихотического действия препарата (см. 3.2). На наш взгляд, такой подход является весьма эклекти неправомерно упрощает существующую реальность, по получается, что все нейролептики взаимозаменяемы и их практически не зависит от клинической структуры психо: Кроме того, индивидуальная чувствительность больных к иному препарату и фармакокинетические параметры м существенно различаться. Поэтому в литературе в зав от собственного опыта автора приводятся весьма разн данные. В этой связи указанные в таблице 3.2 значения исключительно ориентировочный характер и использую примерного пересчета дозы при смене нейролептика. Д суточную пероральную дозу принимаемого препарата умножить на приведенный в таблице аминазиновый ко и разделить на эквивалентный коэффициент нового пр

Другим классификационным подходом является опр индивидуальных спектров клинического действия препа рис. 3.1 такие спектры для основных нейролептиков в звездчатых диаграмм представлены по 8 осям, наибол с практической точки зрения. Они позволяют легко ср спектры психотропной, нейротропной и соматотропн

активности отдельных нейролептиков между собой и делать адекватный клиническому состоянию больного выбор препарата.

Как видим, современная фармацевтическая промышленность предлагает практическому врачу более 50 нейролептических препаратов, разобраться в особенностях действия которых совсем непросто. Глобальная эффективность классических и новых нейролептиков при психозах приблизительно одинакова. По-видимому, врачу следует более детально ознакомиться с практическим применением лишь 5-6 препаратов, которые должны представлять различные химические группы и иметь отличные спектры психотропной, нейротропной и соматотропной активности. Именно от умения пользоваться ими часто зависит успех проводимой нейролептической терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Индивидуальный выбор нейролептика и подбор эффективной дозы зависит от многих причин и прежде всего от поставленных задач терапии (купирование возбуждения или агрессивности, редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики, коррекция нарушений поведения или дефицитарных проявлений, профилактика рецидивов и сдерживание темпа прогредиентности заболевания, улучшение самоконтроля больных и создание оптимальных условий для проведения психотерапии и социо-реабилитационных мероприятий), которые тесно связаны с особенностями клинической картины заболевания (нозологической принадлежностью, типом течения, ведущим синдромом и его оттенками, преобладающей симптоматикой).

Индивидуальный выбор нейролептика и подбор эфф дозы зависит от многих причин и прежде всего от поста задач терапии (купирование возбуждения или агрессив редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики, кор нарушений поведения или дефицитарных проявлений, профилактика рецидивов и сдерживание темпа прогредиентности заболевания, улучшение самоконтр больных и создание оптимальных условий для проведен психотерапии и социо-реабилитационных мероприяти которые тесно связаны с особенностями клинической заболевания (нозологической принадлежностью, типо ведущим синдромом и его оттенками, преобладающей симптоматикой).

Чтобы правильно оценить эффективность терапии подобрать нужную дозу, следует по возможности изб применения нейролептических коктейлей. В случае сс галлюцинаторно-бредовой симптоматики с возбужде возможно применение двух нейролептиков - одного с седативным и другого с мощным антипсихотическим э Наиболее устоялись комбинации галоперидола с левомепромазином (тизерцин), хлорпротиксеном или хлорпромазином (аминазин). Вместе с тем, всегда ну стараться выделить ведущий симптом или синдром (н возбуждение при мании или галлюцинации при шизс монотерапия которого часто способствует последу редукции сопутствующей симптоматики.

При отсутствии ургентных показаний (например психоз, сильное возбуждение) дозу нейролептика о повышают постепенно до достижения терапевтичес результата или развития выраженного побочного э Чтобы оценить переносимость препарата, перед н лечения иногда вводят небольшую тестовую дозу, н 50 мг хлорпромазина. При отсутствии в течение дв аллергических или других реакций дозу можно пос увеличивать. Поскольку период полувыведения бол нейролептиков колеблется в среднем от 8 до 20 чс суточную дозу обычно назначают в 2-3 приема. Ес преследует цели достижения дезингибирующего эс большая часть дозы назначается на ночь.

Адекватная доза подбирается индивидуально эмпирическим путем. При лечении острой шизофрении доза аминазина обычно достигает 400-800 мг/сут, а галоперидола 15-60 мг/сут. Для других нейролептиков примерную дозу можно рассчитать с помощью аминазиновых эквивалентов (см. табл. 3.2).

Психомоторное возбуждение уходит, как правило, в первые дни терапии. Устойчивый антипсихотический эффект обычно развивается через 3-6 недель лечения, после чего можно переходить к постепенному снижению дозы и подбору амбулаторной (поддерживающей) терапии. При отсутствии эффекта в эти сроки следует проверить, действительно ли больной принимает таблетки (возможен переход к парентальному введению), или перейти к применению другого нейролептика, отличающегося по химической структуре.

В случае резкого психотического или маниакального возбуждения, сопровождающегося неконтролируемыми поступками и агрессивным поведением, может быть использован метод так называемой "быстрой нейролептизации" с резким темпом наращивания доз до максимальных.

В случае резкого психотического или маниакального возбуждения, сопровождающегося неконтролируемыми поступками и агрессивным поведением, может быть использован метод так называемой ***"быстрой нейролептизации"*** с резким темпом наращивания доз до максимальных. (Dubin J., 1986; Pilowski T. с соавт., 1992; Cunnane A., 1994 и др.). При этом нейролептик (обычно галоперидол) применяется внутримышечно или внутривенно капельно по 10 мг каждый час до 100 мг в сутки. Сильное действие оказывает также внутримышечное введение сультоприда (барнетил, топрал) до 1200 мг/сут или локсапина (локсапак) - до 300 мг/сут. При этом эффект в большинстве случаев развивается в течение первых 3-4 дней (общая седация - уже через несколько часов). После начала редукции галлюцинаторно-бредовой симптоматики можно перейти на пероральный прием. При этом доза нейролептика в первые дни должна быть в 1,5 раза выше. Такой метод позволяет уменьшить вероятность передозировки, кумулятивного действия и возникновения побочных экстрапирамидных расстройств. Среди них в первые сутки терапии наиболее часто встречаются острые дистонические расстройства (10-30% больных), а в последующем - акатизия (Goldberg R. с соавт., 1989).

Для снижения суточной дозы нейролептика и усиления седативного эффекта в первые дни возможно дополнительное внутримышечное введение мощных транквилизаторов - феназепама в дозе до 10-12 мг/сут или лоразепама (ативан, мерлит) в дозе 2-4 мг/сут. При их отсутствии можно воспользоваться диазепамом (реланиум, седуксен), который вводят по 10 мг каждые 4 часа. Нужно, однако, иметь ввиду, что препарат обладает более длительным периодом полувыведения (возможность развития кумулятивных эффектов!), и при внутривенном введении, чтобы избежать резкого падения артериального давления, диазепам следует вводить очень медленно (0,5 мл в течение 30 секунд).

При проведении "быстрой нейролептизации" необходимо соблюдать несколько общих рекомендаций, позволяющих избежать развития нежелательных побочных явлений и осложнений. Во-первых, нужно внимательно относиться к лекарственному анамнезу больного, специально выясняя переносимость нейролептиков в предшествующих эпизодах. При отсутствии таких объективных данных первая доза должна быть минимальной и носить тестовый характер. Кроме того, в

анамнезе необходимо обращать внимание на признаки органически неполноценной почвы и колебания сосудистого тонуса. Во-вторых, до начала терапии и регулярно в процессе ее проведения нужно детально обследовать соматическое состояние больного и следить за артериальным давлением и температурой тела, а также интервалом у QT на ЭКГ. Фенотиазины, особенно с выраженными адренолитическими свойствами, значительно чаще, чем бутирофеноны вызывают снижение кровяного давления, дают хинидиноподобные нарушения сердечного ритма и могут провоцировать судорожный синдром. В-третьих, без надобности следует избегать внутривенного введения препаратов (категорически запрещается вводить в вену пролонгированные формы нейролептиков) и дополнительного назначения корректоров, а при выборе нейролептика предпочтение желательно отдавать средствам с мощным глобальным антипсихотическим действием. И, наконец, в-четвертых, по возможности как можно быстрее необходимо переходить к пероральному приему нейролептиков.

Альтернативным подходом в острых случаях моторного возбуждения может быть применение дроперидола (дролептана)– препарата, применяемого, в основном, при нейролептаналгезии в анестезиологической практике. Внутримышечное или внутривенное введение препарата (от 10 до 40-60 мг/сут) дает успокоение уже через несколько часов в 80% случаев (Resnick A., Burton J., 1984; Сулухия С.В., 1992). Дроперидол быстро выводится из организма (период полураспада составляет 4-6 часов) и поэтому используется лишь как средство первичной или вводной седации.

Еще одним новым полезным средством для купирования острого психотического возбуждения является зуклопентиксол ацетат (клопиксол акуфаза, цисординол-акутард), который по сути является 2-3-суточным пролонгом зуклопентиксола и применяется в дозе 50-200 мг внутримышечно 1 раз в 1-3 дня (см. также табл. 3.5). Максимальная суммарная доза на курс терапии обычно не превышает 400 мг (4 инъекции в 1-2 недели). В отличие от галоперидола препарат значительно реже вызывает экстрапирамидные побочные явления, а по темпу развития седативного и антипсихотического эффектов не уступает ему (Bleeker D. с соавт., 1987 и др.). Маниакальное возбуждение значительно ослабляется уже через 8 часов после первой инъекции зуклопентиксола-ацетата. Вместе с тем, препарат достаточно часто вызывает явления ортостатической гипотензии.

В соответствии с описанными выше основными направлениями психотропного действия нейролептиков, главными показаниями к их применению являются острые и хронические психозы различной этиологии (преимущественно в рамках шизофрении) и синдромы психомоторного возбуждения.

В соответствии с описанными выше основными направлениями психотропного (терапевтического) действия нейролептиков ***главными показаниями*** к их применению являются острые и хронические психозы различной этиологии (преимущественно в рамках шизофрении) и синдромы психомоторного возбуждения: психотического, маниакального, невротического (тревожные состояния), психопатического происхождения, у больных с умственной отсталостью и др. При хронических психозах (шизофрении) нейролептики длительно применяются также в целях непрерывного подавления продуктивной симптоматики (галлюцинаторно-бредовой, кататоно-гебефренной и др.), профилактики обострений заболевания и сдерживания темпа его прогредиентности, а также для коррекции негативных (дефицитарных) расстройств. Применение нейролептиков показано также для купирования

органических и интоксикационных психозов, включая делириозные состояния, детских психозов, депрессивно-бредовых состояний (в сочетании с антидепрессантами), синдрома Жилля де ля Туретта и других гиперкинетических двигательных расстройств. Сульпирид с успехом используется при некоторых психосоматических расстройствах, сопровождающихся нарушениями пищеварительной системы.

Почти у 75% больных острой шизофренией через 6 недель применения нейролептиков психотическая симптоматика полностью редуцируется, при применении плацебо эта цифра составляет только 25% (Klein D.F., Davis J.M., 1968). Поддерживающая (амбулаторная) терапия нейролептиками у больных рецидивирующими формами шизофрении примерно в 2 раза эффективнее плацебо (68% и 31% соответственно)

О благоприятной эффективности нейролептиков в целом, без учета клинической картины состояния, могут свидетельствовать эффективность того или иного препарата в предшествующих обострениях или у ближайших родственников больного, а также положительный клинический эффект первой (тестовой) дозы. При этом положительная субъективная реакция больного ("улучшение настроения, концентрации внимания, мышления", ослабление страха, уменьшение выраженности "голосов" и т.п.) коррелирует с благоприятным последующим курсовым эффектом нейролептической терапии. Дисфорическая реакция на первое введение препарата ("Это мешает мне думать", "усиливает тревогу", "я чувствую себя лучше без лекарств" и т.д.), часто свидетельствует о плохом терапевтическом прогнозе (Van Putten Th., May M.R., 1985).

Содержание препарата в плазме крови не коррелирует прямо с эффективностью антипсихотической терапии.

Эффективность нейролептиков тем выше, чем больше выражены признаки остроты психоза (острое начало заболевания, психомоторное возбуждение, напряженные аффекты, тревога, страх, растерянность, депрессивные идеи, агрессивность, яркие галлюцинаторно-бредовые переживания, нарушения сна, негативизм, расстройства сознания, грубые нарушения социальной адаптации и т.д.).

Поскольку нейролептические средства адресуются, в основном, к психотическому уровню поражения психики, невротические (тревожные, фобические, тревожно-депрессивные) состояния и истерические (конверсионные) психозы плохо реагируют на терапию.

Эффективность нейролептиков тем выше, чем больше выражены признаки остроты психоза (острое начало заболевания, психомоторное возбуждение, напряженные аффекты, тревога, страх, растерянность, депрессивные идеи, агрессивность, яркие галлюцинаторно-бредовые переживания, нарушения сна, негативизм, расстройства сознания, грубые нарушения социальной адаптации и т.д.). Напротив, постепенное развитие заболевания, шизоидные и асоциальные преморбидные черты личности, аутичное поведение, эмоциональная нивелировка, наличие систематизированного персекуторного бреда, гебефреническая симптоматика, острые интеллектуально-мнестические нарушения, отсутствие признаков критического отношения к заболеванию, пассивность больного часто указывают на менее благоприятный эффект терапии.

Максимальный, подчас драматический эффект нейролептики оказывают у больных острыми эндогенными психозами и, прежде всего, при различных формах ***рекуррентной шизофрении***

(шизоаффективном психозе), в том числе онейроидной кататонии, фебрильной и депрессивно-параноидной шизофрении, экспансивнай парафрении. Лечение каждой из этих форм имеет свои особенности и должно рассматриваться отдельно. Общая терапевтическая стратегия направлена на быстрейшее достижение "обрыва" приступа. Для этого, как правило, выбираются препараты с наиболее мощным глобальным антипсихотическим действием. При устойчивой аффективно-бредовой структуре приступа терапевтическое воздействие должно быть направлено на оба компонента статуса. Депрессивно-бредовые состояния, как правило, лучше реагируют на пиперазиновые фенотиазины (трифлуоперазин, флуфеназин и др.), а маниакально-бредовые - на бутирофеноновые производные (галоперидол, трифлуоперидол и др.). К базовому нейролептику присоединяют средства более узко направленного на циркулярный аффект действия: соли лития - при преобладании маниакальной симптоматики и антидепрессанты - при доминировании депрессивных переживаний.

При сильном психомоторном возбуждении можно присоединить алифатические фенотиазины (левомепромазин, хлорпромазин) или другие нейролептики с сильным седативным действием (клозапин, хлорпротиксен). Нужно, однако, всегда иметь в виду их депрессогенные свойства.

Приступообразные формы шизофрении, как с шизоаффективной, так и с параноидной структурой приступов, реагируют на терапию нейролептиками с мощным глобальным антипсихотическим действием почти также хорошо. При этом, чем больше представлены в клинической картине расстройства сознания, растерянность, аффективные норушения, в том числе тревога, страх, экстатические переживания, мания, депрессия, изменчивость ("калейдоскопичность") симптоматики, т.е. чем ближе регистр поражения психической деятельности приближается к онейроидному, тем выше эффект нейролептической терапии и тем гармоничнее обратная динамика развития приступа. В этих случаях приступ часто удается оборвать уже в течение нескольких недель терапии применением средних доз одного из инцизивных или поливалентных нейролептиков.

Хуже результаты терапии при аффективно-параноидных и галлюцинаторно-параноидных приступах, при которых глобальное антипсихотическое действие нейролептиков разворачивается более постепенно (как правило, в течение нескольких месяцев лечения) и требуется применение более высоких дозировок.

Хуже результаты терапии при аффективно-параноидных и галлюцинаторно-параноидных приступах, при которых глобальное антипсихотическое действие нейролептиков разворачивается более постепенно (как правило, в течение нескольких месяцев лечения) и требуется применение более высоких дозировок. В этих случаях также довольно быстро происходит блокада аффективной напряженности, страха, агрессивности, негативизма, психомоторного возбуждения. Галлюцинаторно-бредовые расстройства редуцируются позднее. При этом наблюдается своеобразное расщепление синдрома, в результате которого бред, галлюцинации, психические автоматизмы и другие нарушения мышления в значительной мере лишаются эмоционального заряда, теряют свою актуальность, яркость, экстенсивность, стереотипизируются и все в меньшей степени определяют поведение больных. В последующем бредовые расстройства подвергаются соответствующей личностной переработке (инкапсуляции, амальгамированию, окукливанию и др.) с дальнейшим их отчуждением и постепенным формированием критического отношения к ним.

При непрерывнотекущих формах и, прежде всего, параноидной шизофрении эффективность антипсихотического воздействия снижается, хотя и в этих случаях нейролептическая терапия является основным методом лечения. У таких больных применение нейролептиков, как правило, носит длительный, неотступный характер.

Антибредовые и антигаллюцинаторные свойства наиболее выражены у таких нейролептиков, как галоперидол и трифлуоперазин (трифтазин, стелазин). При этом, чем больше в клинической картине приступа изначально представлены малосистематизированные диффузные бредовые идеи, полифабульный чувственный или образный бред и расстройства восприятия (интерметаморфоз, ложные узнавания, идеи значения, отношения, неясной угрозы, иллюзорно-фантастический бред и т.д.), тем на более быстрый и глубокий эффект нейролептической терапии можно рассчитывать. И напротив, большая представленность психических автоматизмов, вербальных псевдогаллюцинаций, интерпретативного (персекуторного) бреда со сформированной устойчивой фабулой и тенденцией к дальнейшей систематизации требует применения средств с более мощным глобальным антипсихотическим эффектом и использования более высоких доз.

При ***непрерывнотекущих формах*** и, прежде всего, ***параноидной шизофрении*** эффективность антипсихотического воздействия снижается, хотя и в этих случаях нейролептическая терапия является основным методом лечения. У таких больных применение нейролептиков, как правило, носит длительный, неотступный характер. В этих целях обычно применяются пролонгированные формы нейролептиков с достаточно мощным антипсихотическим эффектом (флуфеназин, пипотиазин, галоперидол). При этом постепенно уменьшается выраженность и актуальность галлюцинаторно-бредовых расстройств, психических автоматизмов, рудиментарных вторично-кататонических симптомов, упорядочивается поведение.

Аналогичная динамика наблюдается при применении мощных антипсихотических нейролептиков (триседил, мажептил, лепонекс и др.) при полиморфных кататоно-гебефренных состояниях в рамках ***"ядерной" (злокачественной) формы шизофрении***. Под влиянием терапии постепенно исчезает или значительно редуцируются грубая расторможенность влечений, дурашливость, нелепость поведения, гримасничание, агрессивность, импульсивность, склонность к самоповреждениям, стереотипии и другие кататонические симптомы, а в более тяжелых случаях – речевая разорванность и шизофазия. Эффект лечения нейролептиками несколько выше у больных с так называемым "шизоаффективным" компонентом, который характеризуется беспорядочными колебаниями, хаотическим мерцанием аффективной и галлюцинаторно-бредовой симптоматики. В отдельных случаях ремиссии достигают такого уровня, что больных удается выписать из стационара (Соболев Е.С., 1979).

У больных ***малопрогредиентными формами шизофрении***, протекающими с преобладанием психопатоподобной симптоматики или шизотипическим расстройством, а также других психопатоподобных и тревожных синдромах в рамках пограничных психических нарушений, в наркологической и гериатрической практике с успехом применяются небольшие дозы "малых" нейролептиков (тиоридазин, перициазин, алимемазин, тиаприд и др.). При этом используются их легкие седативные и анксиолитические свойства, позволяющие смягчать выраженность поведенческих расстройств, уменьшать раздражительность, агрессивность, повышать уровень конформности и социальной адаптации

больных. Поэтому иногда эти препараты называют "корректорами поведения" (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1981 и др.).

Особая роль принадлежит нейролептикам при лечении маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гебефренных состояний. Наиболее сильным антиманиакальным действием обладают нейролептики с мощным глобальным антипсихотическим эффектом (галоперидол, триседил, сультоприд и др.).

Особая роль принадлежит нейролептикам при лечении ***маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гебефренных состояний***. Наиболее сильным антиманиакальным действием обладают нейролептики с мощным глобальным антипсихотическим эффектом (галоперидол, триседил, сультоприд и др.). Не утратили своего значения при лечении маний и седативные нейролептики (аминазин, тизерцин, хлорпротиксен, лепонекс), хотя речь здесь идет, в основном, о редукции психомоторного возбуждения. Препараты, располагающиеся в середине ряда (см. табл. 3.2), к ним, большей частью, относятся антибредовые нейролептики фенотиазинового ряда (трифтазин, этаперазин, модитен и др.), обладают, как правило, слабым эффектом в отношении купирования маниакальной симптоматики.

В повседневной практике при маниакально-бредовых состояниях большое распространение получило сочетанное применение солей лития с нейролептиками. При этом, как правило, преследуются три цели:

1. быстрое купирование возбуждения, что позволяет дождаться более медленно развивающегося эффекта лития;
2. одновременное и, следовательно, более полноценное воздействие на галлюцинаторно-бредовый и аффективный компоненты статуса;
3. после купирования состояния более быстрый и плавный переход на профилактическую терапию одними препаратами лития.

Наиболее часто литий сочетают с бутирофенонами или седативными нейролептиками. Клинически обоснованное комбинированное применение препаратов лития и нейролептиков должно быть динамичным и дифференцированным.

Динамический подход подразумевает смену препарата в зависимости от сроков лечения и динамики клинической картины, в частности, отдельных симптомов мании.

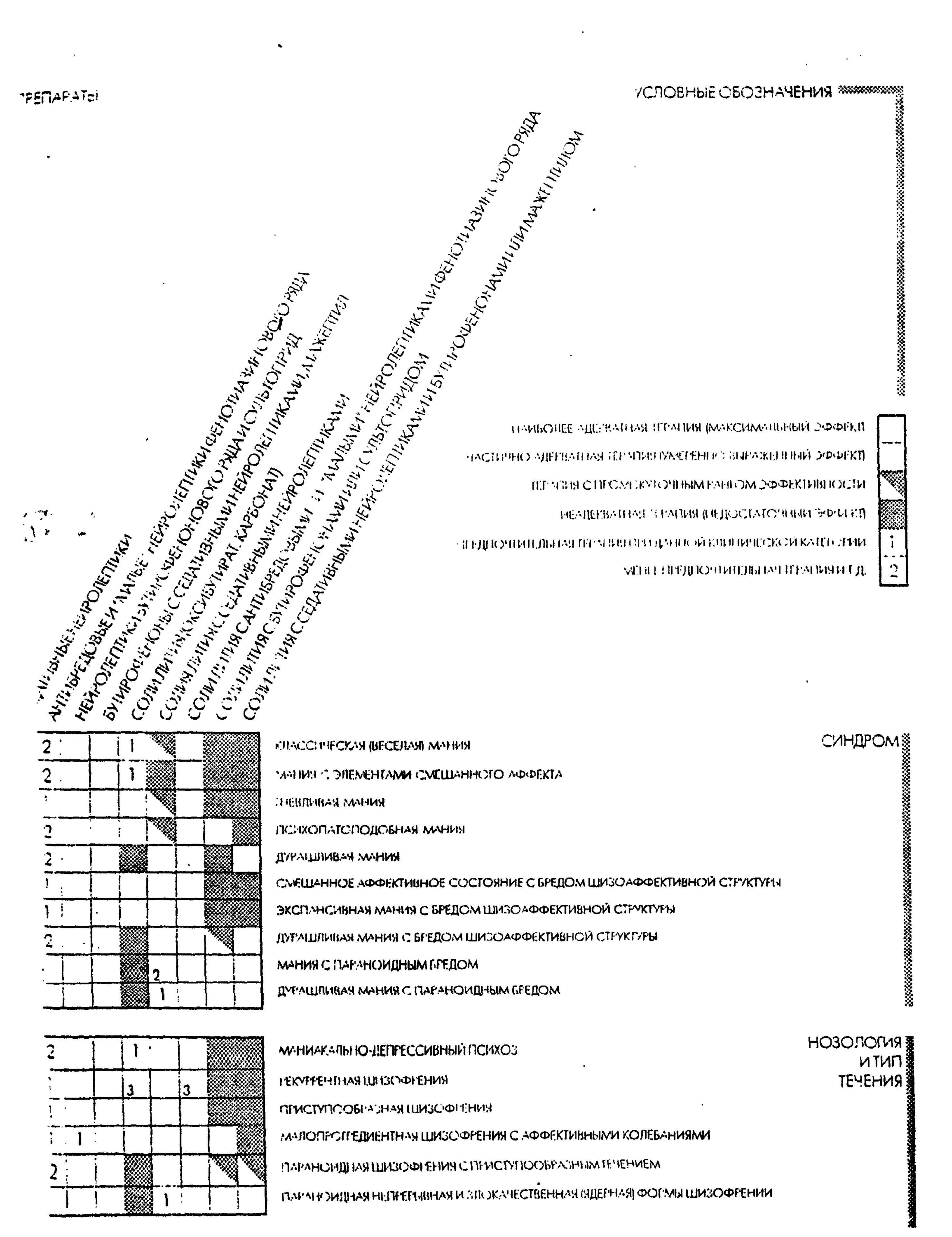
Динамический подход подразумевает смену препарата в зависимости от сроков лечения и динамики клинической картины, в частности, отдельных симптомов мании. При этом в рамках фазнопротекающих психозов можно сформулировать следующие наиболее общие рекомендации по динамической терапии маниакальных состояний, соблюдение которых позволяет избежать затягивания приступа, появления депрессии, нецелесообразного назначения других препаратов и развития нежелательных побочных явлений:

1. сочетанная терапия бутирофенонами (чаще галоперидолом, реже - триседилом) с солями лития должна проводиться с первых дней лечения при отчетливой выраженности всех компонентов маниакальной триады и особенно гневливой мании, а также при наличии шизоаффективной или процессуальной симптоматики, а в зависимости от темпа редукции симптоматики в течение последующих 2-3 недель дозы нейролептика постепенно снижают вплоть до полной его отмены;

2. соли лития (карбонат перорально и оксибутират парентерально) должны применяться с первых дней терапии,

Р ЗНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ РИ МАНИАКАЛЬНЫХ, АНИАКАЛЬНО-БРЕДОВЫХ МАНИАКАЛЬНО-ГЕБЕФРЕННЫХ СОСТОЯНИЯХ

Таблица 3.4



Наряду с этим, выбор той или иной методики терапии должен находиться в строгом соответствии с дифференцированным показанием к ней, т. е. с учетом нозологической формы, типа течения, варианта синдрома, его оттенков и ряда других факторов.

особенно при наличии в статусе суточных колебаний настроения и витальных ощущений сверхздоровья или преобладания веселого настроения, а в последующем (т. е. к концу 2-й недели лечения) производится постепенная с поддержанием постоянного терапевтического уровня лития в плазме крови (0,8-1,0 ммоль/л) отмена оксибутирата лития;

3. назначение седативных нейролептиков при наиболее типичных маниакльных состояниях нужно ограничивать первыми 3-5 днями лечения, в последующем их применение должно носить симптоматический характер, т. е. в случае развития моторного возбуждения или расстройств сна.

Наряду с этим, выбор той или иной методики терапии должен находиться в строгом соответствии с дифференцированным показанием к ней, т. е. с учетом нозологической формы, типа течения, варианта синдрома, его оттенков и ряда других факторов. Сравнительное действие наиболее эффективных при маниакальных, маникально-бредовых и маникально-гебефренных состояниях видов терапии при различных вариантах синдрома, нозологических формах и типах течения представлено в таблице 3.4, которая непосредственно может служить врачу в качестве практического пособия при подборе адекватной терапии.

Как видно, практически при всех вариантах маниакальных состояний в рамках шизофрении, за исключением маниакально-параноидных состояний с дурашливостью при непрерывной параноидной и злокачественной (ядерной) шизофрении, присоединение солей лития к нейролептической терапии оказывает дополнительный благоприятный эффект, заключающийся в быстром купировании гипертимного статуса и связанного с ним аффективного экспансивного бреда и ряда других продуктивных симптомов. При этом наблюдается "расслоение" симптоматики, нарушается стройность синдрома и создаются благоприятные условия для действия нейролептиков на персистирующие парафренные, параноидные, паранойяльные, психопатоподобные, кататоно-гебефренные и другие структуры, а также на ряд симптомов, традиционно относящихся к дефицитарным (например, резонерство, некоторые нарушения мышления, протекающие с идеаторным оживлением, манерность, шизофазические расстройства и др.).

Особое значение при лечении хронических психозов придается так называемой "поддерживающей" или амбулаторной нейролептической терапии. Основными показаниями к проведению такой терапии являются приступообразные и непрерывные формы шизофрении, и прежде всего - параноидная.

Особое значение при лечении хронических психозов придается так называемой ***"поддерживающей" или амбулаторной нейролептической терапии***. Основными показаниями к проведению такой терапии являются приступообразные и непрерывные формы шизофрении, и прежде всего - параноидная. Длительное и адекватное состоянию применение соответствующих нейролептиков удлиняет и углубляет ремиссии, предотвращает рецидивы (показано, что число их сокращается примерно в 2 раза по сравнению с применением плацебо), сглаживает дефицитарную (негативную) симптоматику, препятствует переходу в непрерывное течение, сдерживает темп прогредиентности, способствует эффективному проведению психотерапии и более быстрой ресоциализации больных.

Проведение противорецидивной нейролептической терапии должно быть динамичным и учитывать стадийность развития ремиссии (Вовин Р.Я., 1986). На этапе "дозревания" ремиссии

основными задачами являются: подавление резидуальной продуктивной симптоматики, постепенное ослабление седативного влияния и увеличение стимулирующих воздействий нейролептиков. После стабилизации ремиссии ставится цель профилактики рецидивов и коррекции дефицитарных проявлений. Здесь важнейшее значение приобретают установление лекарственного режима, оптимального для социально-трудовой деятельности, правильный (исходя из принципа минимальной достаточности) подбор дозы нейролептика (обычно доза постепенно снижается на 25% по сравнению с острым периодом), а также раннее выявление и купирование пререцидивных расстройств. Обычно применяются небольшие дозы нейролептиков с мощным антипсихотическим действием, обладающие активирующим влиянием, а также "малые" и "средние" по классификации P. Deniker, D. Ginestet (см. табл. 3.3) нейролептики.

При преобладании в состоянии больного ***негативных расстройств***, особенно апато-абулической и аутистической симптоматики, применяют также дезингибирующие нейролептики (сульпирид, карбидин, карпипрамин, амисульпирид и др.). При этом уменьшается прежде всего выраженность гипостенического радикала в состоянии больного, что способствует восстановлению утраченных межличностных контактов, повышению побуждений и улучшению ресоциализации, а также облегчает проведение реабилитационных мероприятий. Это в свою очередь приводит к консолидации мышления и личностных компенсаторных возможностей и нередко вызывает вторичное ослабление других психопатологических расстройств. Вместе с тем, применение дезингибирующих нейролептиков всегда таит в себе опасность экзацербации продуктивной симптоматики, что требует тщательного динамического наблюдения за состоянием больного и известного балансирования различными нейролептиками. Во многих случаях рецидива удается избежать в случае базового применения пролонгированных форм препаратов.

Большой прогресс в области фармакологической коррекции негативных расстройств был достигнут в последние годы. Это связано с разработкой нового поколения нейролептиков, блокирующих одновременно $Д_2$- и особенно $Д_4$-дофаминовые и $С_2$-серотониновые рецепторы и практически не вызывающих экстрапирамидных побочных явлений (рисперидон, клотиапин, зотепин, мелперон, клозапин, оланзапин, раклоприд, сероквел, сертиндол и др.). Эти препараты обнаружили эффективность не только в отношении редукции продуктивной (позитивной) симптоматики, особенно у резистентных к классическим нейролептикам больных, но и негативных нарушений (Kane J. с соавт., 1988; Meltzer H.Y., 1989; Lewander T. с соавт., 1990; Claus A. с соавт., 1992; Moller H.J., 1993; Chouinard G. с соавт., 1993 и др.).

Проведенные исследования привели к развитию гипотезы о существовании двух биологических типов шизофрении - позитивной (тип I) и негативной (тип II) (Strauss J.S. с соавт., 1974; Andreasen N., 1979; Crow T., 1980). T.Crow (1980) предположил, что первый тип шизофрении связан с развитием гиперчувствительности (увеличением плотности) постсинаптических дофаминовых рецепторов, что определяет эффективность при нем дофаминблокирующих нейролептиков. Второй (негативный) тип шизофрении, по-видимому, вызван

гибелью нервных клеток (преимущественно во фронтальной области коры) и, отчасти, повышением чувствительности C_2-серотониновых постсинаптических рецепторов (Meltzer H.Y., 1992).

Не вызывая выраженных экстрапирамидных побочных эффектов, атипичные нейролептики обладают значительно более высокой физиологической и психологической толерантностью, что позволяет с успехом применять их в качестве длительной противорецидивной терапии.

Не вызывая выраженных экстрапирамидных побочных эффектов, атипичные нейролептики обладают значительно более высокой физиологической и психологической толерантностью, что позволяет с успехом применять их в качестве длительной противорецидивной терапии. В комплексе с реабилитационными мероприятиями такой подход приводит к значительному улучшению уровня социально-трудовой адаптации больных и повышению оценок качества их жизни (Meltzer H.Y., 1993; Carpenter W.T., Buchanan R.W., 1994 и др.). В частности, длительное применение клозапина (лепонекс, азалептин) в дозе 150-300 мг/сут снижает число суицидальных попыток у больных шизофренией (Bazire S., 1996 и др.).

Важное значение в успехе поддерживающей терапии имеет хороший контакт с больным и его родственниками, а также точное соблюдение режима лекарственной терапии. В случае ее прекращения рецидив наблюдается у 40-60% больных шизофренией уже в течение первых 6 месяцев.

К отрицательным сторонам длительного применения нейролептиков следует отнести возможность возникновения серьезных побочных явлений, в том числе поздних дискинезий, кожных аллергических реакций, гепатита и злокачественного нейролептического синдрома. С целью предотвращения развития этих явлений и уменьшения суммарной дозы нейролептика, некоторые авторы предлагают проводить прерывистые курсы амбулаторной терапии с 1-3-дневным перерывом в приеме препарата в течение недели (Shader R.I., 1994).

Вместе с тем, возможность и безопасность длительного применения современных нейролептиков у больных шизофренией нуждается в дальнейшем многостороннем изучении.

ПРЕПАРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Существенно облегчает проведение длительной амбулаторной терапии применение пролонгированных форм нейролептиков, которые в последние годы получили наибольшее распространение.

Существенно облегчает проведение длительной амбулаторной терапии применение пролонгированных форм нейролептиков, которые в последние годы получили наибольшее распространение. Замедленный или ретардированный эффект этих соединений связан с различными причинами. При соединении активной молекулы с карбоновыми кислотами образуются эфиры, которые вследствие замедленного гидролиза постепенно высвобождают действующее вещество из депо. Длительность действия препарата определяется типом карбоновой кислоты. Так, при соединении с энантановой кислотой полное высвобождение нейролептика происходит в течение 10-14 дней, с ундициленовой – 15-21 дня, декановой – 16-25 дней, а с пальмитиновой – 25-28 дней. Более редкое введение препарата ведет к обострению продуктивной симптоматики, при более частом могут наблюдаться явления кумуляции. Длительное действие других нейролептиков связано с иными механизмами, в том числе - с замедленным обменом в организме (семап, орап), замедленным всасыванием в связи с созданием микрокристаллического депо (имап) или вследствие особых капсул, препятствующих всасыванию (меллерил-ретард).

Применение дюрантных форм нейролептиков, по сравнению с обычными, имеет целый ряд неоспоримых преимуществ.

Они позволяют обеспечить:

1. максимальную непрерывность терапевтического воздействия;

2. надежный контроль за приемом нейролептика в случае отсутствия у больного должного понимания необходимости проведения длительной терапии;

3. более стабильную и низкую концентрацию нейролептика в крови, с чем, вероятно, связана меньшая выраженность побочных явлений;

4. более низкую суммарную дозу, что также снижает риск поздних побочных эффектов, включая позднюю дискинезию,

требует значительно меньших доз корректоров и уменьшает общую стоимость лечения;

5. более удобный для работающих больных лекарственный режим, что имеет важное психотерапевтическое значение, поскольку сглаживает ощущение привязанности к лекарственным средствам.

Наиболее частыми клиническими показаниями к применению пролонгированных форм нейролептиков служат:

1. наличие резидуальной постприступной симптоматики:
2. профилактика рецидивов заболевания;
3. коррекция негативной (дефицитарной) симптоматики:
4. несоблюдение больным режима приема таблеток;
5. резистентность к пероральной терапии, которая обнаруживается после применения адекватной дозы препарата через достаточный для проявления эффекта промежуток времени и связана с индивидуальными фармакокинетическими особенностями организма или явлениями нейролептической интолерантности у больных с церебрально-органической недостаточностью.

В последнее время ретардированные формы нейролептиков стали использовать для купирования острых психотических состояний. В этих случаях необходимо применение более высоких доз и более частых интервалов введения.

Лечение пролонгированными нейролептиками обычно начинают в стационаре сразу после купирования острой психотической симптоматики.

Лечение пролонгированными нейролептиками обычно начинают в стационаре сразу после купирования острой психотической симптоматики. На фоне приема таблеток внутримышечно делают инъекцию препарата в минимальной дозе. При этом, если больной ранее получал корректоры, их не отменяют. В случае хорошей переносимости (отсутствия побочных эффектов в первую неделю лечения) дозу пролонга постепенно увеличивают, а таблетки отменяют. Цель лечения - поддержать оптимальный функциональный уровень больного с помощью минимально эффективной дозы. После стабилизации психического состояния дозу нейролептика можно постепенно понижать двумя способами: либо снижая разовую дозу, либо увеличивая интервалы между инъекциями.

При выборе препарата нужно руководствоваться особенностями состояния и течения заболевания, а также индивидуальными спектрами психотропной активности нейролептика.

Средние дозы, способ, коэффициент пересчета эквивалентной пероральной дозы и интервал введения пролонгированных нейролептиков приведены в таблице 3.5. При пересчете средней дозы приема препарата внутрь, следует учитывать, что 5 мг/сут галоперидола примерно соответствует 50-100 мг галоперидола-деканоата (1 раз в 2-3 недели), 10 мг/сут пипортила - 12,5-25 мг пипортила L_4 (1 раз в 3-4 недели), 5 мг/сут флуфеназина - 25 мг флуфеназина-деканоат (1 раз в 2-3 недели), 5 мг флуанксола - 20 мг флуанксола-депо и 25 мг клопиксола - 200 мг клопиксола-депо.

В случае перехода с одного пролонга на другой можно руководствоваться следующими примерными эквивалентами: галоперидол-деканоат - 100 мг, флуфеназин-деканоат (модитен-депо) - 25 мг, пипотиазин пальмитат (пипортил L_4) - 75 мг, флупентиксол-деканоат (флуанксол-депо) - 40 мг, зуклопентиксол-деканоат (клопиксол-депо) - 200 мг. Указанные дозы

НЕЙРОЛЕПТИКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Таблица 3.5

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА И ЕГО АНАЛОГОВ

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ

КОЭФФИЦИЕНТ ПЕРЕСЧЕТА ЭКВИВАЛЕНТНОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДОЗЫ*

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

ДОЗА (мг)

ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ

ХИМИЧЕСКОЕ	НАЗВАНИЕ	ДОЗА (мг)	СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ	КОЭФФИЦИЕНТ	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА И ЕГО АНАЛОГОВ
ЛУФЕНАЗИН	ДЕКАНОАТ	25-100	В/М	3-5	2-4 НЕДЕЛИ	МОДИТЕН-ДЕПО ДАПОТУМ-Д, МОДЕКАТ ЛИОГЕН-ДЕПО ЛИОРИДИН-ДЕПО ФТОРФЕНАЗИН-ДЕКАНОАТ АНАТЕНСОЛ-ДЕКАНОАТ
	ЭНАНТАТ	25-100	В/М	2-5	1-2 НЕДЕЛИ	МОДИТЕН-РЕТАРД ПРОЛИКСИН-ЭНАНТАТ СИКВАЛОН-ЭНАНТАТ
ИПОТИАЗИН	ПАЛЬМИТАТ	25-200	В/М	2-4	3-4 НЕДЕЛИ	ПИПОРТИЛ L_4
ЛУПЕНТИКСОЛ	ДЕКАНОАТ	20-400	В/М	4-6	2-3 НЕДЕЛИ	ДЕПИКСОЛ ФЛУАНКСОЛ-ДЕПО
УКЛОПЕНТИКСОЛ	ДЕКАНОАТ	200-800	В/М	8-16	2-3 НЕДЕЛИ	КЛОПИКСОЛ-ДЕПО СОРДИНОЛ-ДЕПО ЦИСОРДИНОЛ-ДЕПО
	АЦЕТАТ	100-200	В/М	4-8	2-3 СУТОК	КЛОПИКСОЛ-АКУФАЗА ЦИСОРДИНОЛ-АКУТАРД
АЛОПЕРИДОЛ	ДЕКАНОАТ	50-300	В/М	10-20	2-3 НЕДЕЛИ	ГАЛДОЛ-ДЕКАНОАТ
ЕРФЕНАЗИН	ЭНАНТАТ	100-800	В/М	2-5	1-2 НЕДЕЛИ	ТРИЛАФОН-ДЕПО
	ДЕКАНОАТ	108.2	В/М	3-5	2-3 НЕДЕЛИ	ТРИЛАФОН-ДЕКАНОАТ
ЛУШПИРИЛЕН		2-20	В/М	-	1 НЕДЕЛЯ	ИМАП
ЕНФЛУРИДОЛ		20-60	ВНУТРЬ	-	1 НЕДЕЛЯ	СЕМАП
ИОРИДАЗИН		60-600	ВНУТРЬ	-	1 СУТКИ	МЕЛЛЕРИЛ-РЕТАРД
ИМОЗИД		2-10	ВНУТРЬ	-	1 СУТКИ	ОРАП

Чтобы подобрать примерно адекватную дозу при переходе с приема таблетированной формы на пролонгированную нужно помножить суточную пероральную дозу на указанный в таблице коэффициент. При этом обычно берется большая цифра. В случае отсутствия обострения доза постепенно снижается до минимального коэффициента.

соответствуют минимальному интервалу введения 1 раз в 2 недели, но он может значительно меняться в каждом конкретном случае.

При выборе препарата нужно руководствоваться особенностями состояния и течения заболевания, а также индивидуальными спектрами психотропной активности нейролептика. Отдельно можно отметить следующие сравнительные клинические параметры для основных инъекционных пролонгов.

Избирательная антибредовая и антигаллюцинаторная активность уменьшается в ряду: клопиксол-депо → пипортил L → галоперидол-деканоат → модитен-депо → флуанксол-депо.

Сила растормаживающего (дезингибирующего) и антиаутистического эффекта убывает в ряду: флуанксол-депо→ клопиксол-депо → модитен-депо → пипортил L → галоперидол-деканоат, что позволяет успешно применять первые два препарата для коррекции дефицитарных (негативных) расстройств.

Побочные эффекты (акинето-ригидный синдром) наиболее часто возникают при терапии модитеном-депо и галоперидолом-деканоатом, реже при применении пипортила L, клопиксола-депо и флуанксола-депо.

В целом, подбор пролонгированного нейролептика должен проводиться строго индивидуально, и результат во многом зависит от опыта врача и его взаимодействия с больным.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

У 30-50% больных, принимающих нейролептики, наблюдается развитие неврологических экстрапирамидных побочных эффектов, вероятный механизм развития которых связан с блокадой рецепторов дофаминовых нейронов в базальных ганглиях и черной субстанции. Противоположное (стимулирующее) действие на них оказывают холинолитические препараты, которые используются в качестве корректоров экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков.

У 30-50% больных, принимающих нейролептики, наблюдается развитие неврологических экстрапирамидных побочных эффектов, вероятный механизм развития которых связан с блокадой рецепторов дофаминовых нейронов (преимущественно Д рецепторов) в базальных ганглиях и черной субстанции. Противоположное (стимулирующее) действие на них оказывают холинолитические препараты, которые используются в качестве корректоров экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков.

Острые дискинезии развиваются в первые дни терапии. В последующем более чем у 40% больных может появиться ***паркинсоноподобная (акинето-ригидная) симптоматика*** и у 50% больных - ***акатизия.*** При длительном применении нейролептиков на отдаленных этапах терапии у 3-10% больных могут наблюдаться так называемые ***поздние дискинезии*** (включая мелкий тремор нижней губы - синдром "кролика"), носящие практически необратимый характер.

Характерная последовательность появления различных неврологических побочных эффектов в процессе нейролептической терапии представлена на рисунке 3.2.

В таблице 3.6 перечислены побочные эффекты и осложнения нейролептической терапии, включая основные их клинические проявления, частоту развития в зависимости от применяемой группы нейролептиков, этапы возникновения, факторы риска и другие клиничекие особенности, а также тактика их купирования.

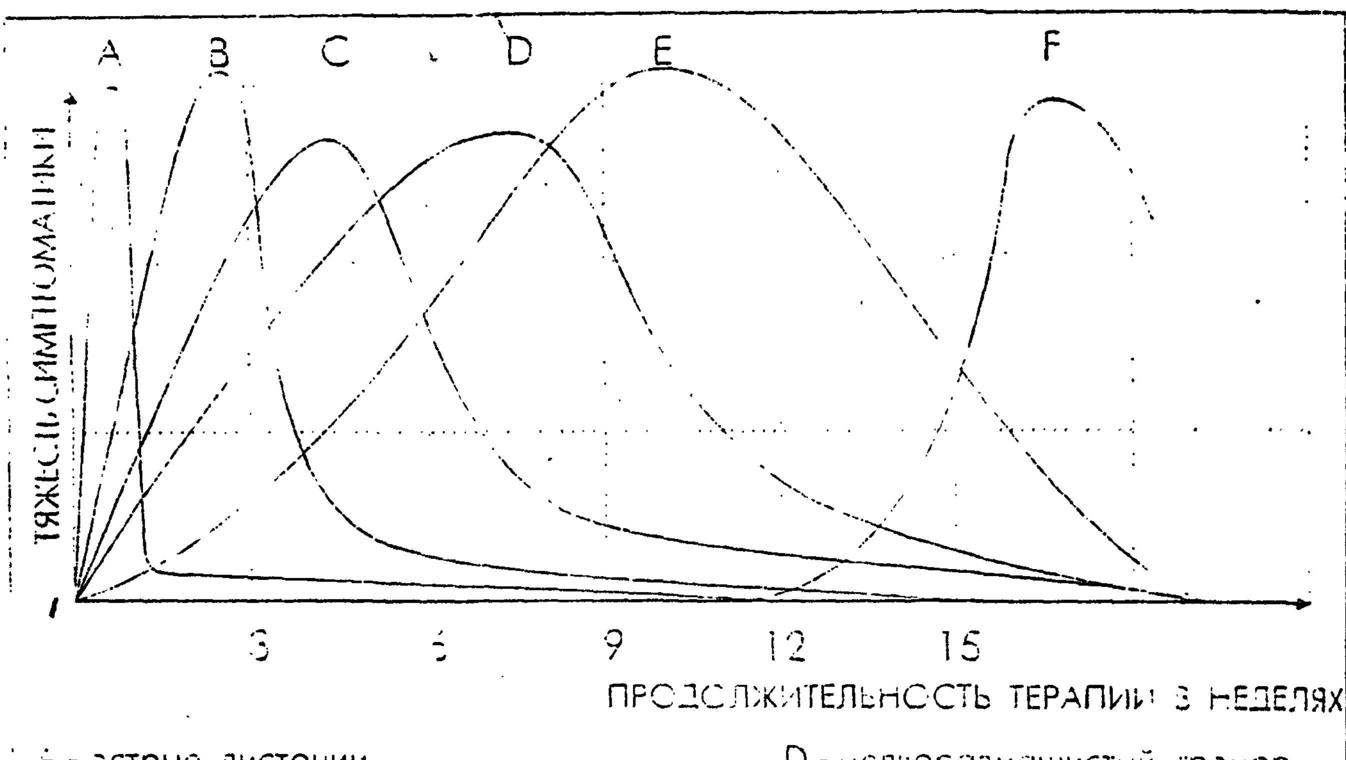
Профиль, частота и этапы возникновения основных неврологических и других наиболее характерных побочных эффектов у отдельных нейролептических препаратов представлены в таблице 3.7. Как видно, наиболее редко экстрапирамидные эффекты развиваются при применении так называемых "малых" нейролептиков (особенно тиоридазина и хлорпротиксена) и атипичных нейролептиков (клозапин, сероквел, рисперидон). Поздние дискинезии реже наблюдаются при терапии пимозидом, флушпириленом, локсапином и тиоксантеновыми производными и практически не встречаются при применении атипичных нейролептиков.

Экстрапирамидные побочные эффекты достаточно быстро купируются с помощью различных антипаркинсонических или холинолитических средств, которые получили название корректоров нейролептической терапии

Экстрапирамидные побочные эффекты достаточно быстро купируются с помощью различных антипаркинсонических или холинолитических средств, которые получили название ***корректоров нейролептической терапии*** (см. табл. 3.8).

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИКОВ
(Di Mascio A., Sovner R.D., 1976)

Рисунок 3.2



A - острые дистонии
B - двигательная заторможенность
C - мышечная скованность
D - мелкоразмашистый тремор
E - актазия
F - поздние дискинезии

Холинолитические препараты более эффективны при острых дистониях и акинето-ригидном симптомокомплексе, менее - при дискинезиях, акатизии и треморе. Они обладают выраженными атропиноподобными побочными эффектами и противопоказаны при закрытоугольной глаукоме и аденоме предстательной железы. Клинически выделяют препараты со стимулирующими свойствами – орфенадрин (дисипал), тригексифенидил (паркопан, циклодол, ромпаркин, артан), бипериден (акинетон), трипериди́н (норакин) и препараты с седативными свойствами – амизил (бенактизин), динезин (депаркин), пропалентин (лептикур), дифенилтропин (тропацин), этопропазин (парситан), проциклидин (кемадрин), бензтропин (когентин). Первые чаще используются при лечении дефицитарной (негативной) симптоматики с целью усилить дезингибирующие эффекты нейролептиков, вторые - больше при ажитированных психозах. Обычно корректоры назначают для купирования уже развившихся экстрапирамидных расстройств и редко - с профилактической целью, так как это может снизить эффективность нейролептической терапии и привести к развитию нежелательных холинолитических побочных эффектов. Помимо холинолитических препаратов, для коррекции акатизии и тремора часто используют бета-блокаторы (анаприлин) и антигистаминные препараты (димедрол, дисипал), реже - амантадин; для коррекции острых дистонических реакций и акатизии - бензодиазепиновые производные (диазепам, феназепам, лоразепам); для коррекции поздних дискинезий и эндокринных нарушениях - дофаминстимуляторы (амантадин, депренил, бромкриптин) и ГАМКергические препараты (фенибут); для коррекции акинето-ригидной симптоматики - амантадин и мидокалм (см. табл. 3.6 и 3.8).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Таблица 3.6

Вариант побочного эффекта (основные клинические проявления)	Частота развития	Этап возникновения *	Наиболее часто вызывающие группы нейролептиков	Факторы риска и другие клинические особенности	КУПИРОВАНИЕ
1	2	3	4	5	6
1. Психические: синдром психомоторной индиферентности (дневная сонливость, эмоциональное безразличие, вялость)	+++	1 и 2	Седативные нейролептики		Быстро проходит по мере адаптации к препарату или снижении дозы, при персистировании - смены нейролептика.
заторможенные депрессии (вяло-апатические, астенические, иногда с оттенком тоски)	+-	2 и 3	Алифатические фенотиазины (особенно, хлорпромазин)	Часто сопровождаются паркинсоническими явлениями	Отмена терапии, применение растормаживающих нейролептиков и антидепрессантов в небольших дозах.
тревожно-психотические состояния	+	3	Инцизивные и растормаживающие нейролептики (особенно бутирофеноны)	Часто сопровождаются пароксизмами, экстрапирамидными эффектами	Переход к седативным нейролептикам, присоединение холинолитиков или увеличение дозы препарата.
делириозная симптоматика	++	2	Алифатические фенотиазины	Поздний возраст; сосудистая патология; может сопровождаться другими холинолитическими эффектами (сухость во рту, задержка мочи и др.)	Отмена терапии, назначение холиномиметиков (прозерин, галантамин и др.).
психозы сверхчувствительности (обострение галлюцинаторно-бредовой симптоматики)	+	3	Инцизивные нейролептики	Поздний возраст; сосудистая патология; недостаточность ЦНС; могут сопровождаться развитием поздних дискнезий	Увеличение дозы препарата, смена нейролептика, снижение гиперчувствительности дофаминовых рецепторов (присоединение солей лития, апоморфина и др.).
2. Неврологические акинето-ригидный (паркинсоноподобный) синдром (двигательная заторможенность, мышечная скованность, тремор, маскообразное лицо, шаркающая походка, симптом "зубчатого колеса" и др.)	+++	1 и 2	Инцизивные нейролептики (бутирофеноны и пиперазиновые фенотазины, реже - другие препараты)	Чаще у женщин пожилого возраста; органическая недостаточность ЦНС	Присоединение холинолитических корректоров или снижение дозы нейролептика. Если корректоры недостаточно эффективны при лечении тремора, возможно присоединение бета-блокаторов.

* [1] - ближайший; [2] - ранний; [3] - поздний.

	2	3	4	5	6
- пароксизмальные дискинезии и дистонии (острый экстрапирамидный синдром, глазодвигательные кризы, окулогирный кризы, тортиколлиз, протрузия языка, тризм, ларингоспазм, блефароспазм и др.)	++	1	Инцизивные или растормаживающие нейролептики в небольших дозах (особенно пиперазиновые фенотиазины и бутирофеноны)	Чаще у молодых мужчин, органическая недостаточность ЦНС	Присоединение холинолитических корректоров в достаточных дозах (лучше парентерально), при персистировании симптоматики - хлорпромазин, димедрол, диазепам, кофеин, хлористый кальций [illegible]
- акатизия, тасикинезия (синдром "беспокойных ног")	++	2 и 3	Инцизивные или растормаживающие нейролептики (чаще пиперазиновые фенотиазины)	Чаще женщин среднего возраста, органическая недостаточность ЦНС, нередко сопровождается тревогой, внутренним беспокойством	Снижение дозы, присоединение корректоров бензодиазепинов (феназепам, лоразепам) или бета-блокаторов (анаприлин), фенибута, смена нейролептика, применение пролонгированных форм (пипортил L.)
- поздние дискинезии (синдром "кролика" - мелкий тремор нижней губы, щечно-язычно-жевательные гиперкинезы, тортиколлис, ретроколлис, торзионные раскачивания туловища, хореоатетоидные движения и др.)	+		Все нейролептики, но чаще инцизивные (мощные антипсихотики). Реже других поздние дискинезии вызывают клозапин, рисперидон, тиоридазин, пимозид, флушпирилен и другие "малые" нейролептики	Длительное применение холинолитиков, поздний возраст, сосудистая патология, чаще у женщин, аффективная симптоматика, хореоатетоидные гиперкинезы чаще развиваются у молодых мужчин	Увеличение дозы нейролептика (временно), смена препарата, некоторые антидепрессанты (карокcазон), тиаприд, витамины группы В, соли лития, метилдофа, витамин Е (альфа-токоферол), вальпроат натрия (депакин, конвулекс), блокаторы кальциевых каналов (верапамил) и холинергические препараты. При применении всех средств речь идет лишь о временном ослаблении выраженности гиперкинезов. Патогенез связывается с развитием гиперчувствительности дофаминовых рецепторов.
- судорожный синдром	+	2	Высокие дозы хлорпромазина (аминазин)	Латентная пароксизмальная активность	Отмена терапии, назначение антиконвульсантов

	2	3	4	5	6
3. Злокачественный нейролептический синдром ...акинето-ригидный симптомокомплекс, центральная лихорадка, вегетативные расстройства (колебания сосудистого тонуса, тахикардия, бледность, диффузный пот), ...танность сознания, ступор	+	1 и 2	Все нейролептики (чаще галоперидол и флуфеназин)	Чаще у женщин и у больных с [illegible] органическими [illegible] шизофрении, повышение температуры тела при предшествующем применении нейролептиков, токсико-аллергические реакции в анамнезе	Отмена нейролептика, назначение корректоров (лучше парентерально), антипиретиков, бензодиазепинов. Дезинтоксикационная, инфузионная и заместительная терапия. Мышечные релаксанты (дантролен) 20 мг/сут, бромкриптин (парлодел) 5–20 мг/сут
4. Нейро-вегетативные сердечно-сосудистые (...гипотензия, особенно ...ортостатическая; тахикардия)	+++	1 и 2	Алифатические фенотиазины (особенно хлорпромазин), хлорпротиксен, тиоридазин, клозапин	Сосудистая патология	Снижение дозы или смена нейролептика; назначение средств, повышающих сосудистый тонус (кофеин, кордиамин, мезатон, норадреналин [illegible]) и др.; ношение эластичных чулков.
...холинолитические (сухость во рту, задержка мочи, нарушение ...аккомодации зрения, запоры, ...атония кишечника и др.)	++	2	Алифатические фенотиазины, тиоридазин, хлорпротиксен	Пожилой возраст, наличие заболевания предстательной железы	Снижение дозы или смена нейролептика, назначение холиномиметиков (прозерин, [illegible], галантамин и др.)
...половая дисфункция (снижение ...либидо, нарушение эякуляции и ...эрекции у мужчин, дисменорея)	++	2	Фенотиазины (особенно хлорпромазин и тиоридазин), бензамиды		Снижение дозы или смена нейролептика
5. Эндокринные (подавление ...гипоталамических и ...гипофизарных функций) ...гиперпролактинемия (...галакторея, аменорея, ...гинекомастия и др.)	++	2	Все нейролептики, но особенно пиперидиновые фенотиазины и бензамиды		Снижение дозы, смена нейролептика, присоединение бромкриптина (парлодел)
...увеличение веса тела	++	2 и 3	Все нейролептики, особенно фенотиазины (хлорпромазин), клозапин и бензамиды. Не вызывают молиндон, локсапин и пимозид		Снижение дозы, смена нейролептика. Низкокалорийная пища, физические упражнения.
...гипергликемия	+ −	2	Все нейролептики	Недостаточность инсулярной функции поджелудочной железы	Снижение дозы, смена нейролептика, антидиабетические средства.
...нарушение центральной ...регуляции температуры	+ −	2	Все нейролептики (особенно пиперидиновые фенотиазины и бензамиды)		Снижение дозы, смена нейролептика, присоединение бромкриптина (парлодель).
...Аллергические и ...токсические: ...агранулоцитоз	+ −	2 и 3 1-4-й месяцы терапии	Клозапин (лепонекс), реже хлорпромазин и тиоридазин	Пожилой возраст, чаще у женщин, [illegible], еженедельный контроль за лейкоцитами	Отмена терапии, профилактика инфекции
...кожные реакции (...макулопапулезная эритема, ...отек век, рук, эксфолиативный ...дерматит)	+ −	2	Все нейролептики		Отмена терапии, переход к другому нейролептику, антигистаминные препараты.

1	2	3	4	5	6
- токсико-аллергические реакции (лихорадка, колебания сосудистого тонуса, буллезный дерматит, гепатит)	±	2	Все нейролептики, чаще инцизивные	Чаще у женщин	Отмена терапии, антигистаминные препараты, дезинтоксикационная и гомеостатическая терапия
- токсическая ретинопатия (пигментация радужки, передних линз, снижение остроты зрения, появление цветности, симптом "фиолетовых людей")	±	2	Все нейролептики (особенно хлорпромазин и тиоридазин в высоких дозах)		Снижение дозы, смена нейролептика.
- гепатит (желтуха обструктивного типа)	±	2	Хлорпромазин		Отмена терапии, смена нейролептика.
7. Прочие: - нарушения сердечного ритма; изменения на ЭКГ	±	2 и 3	Тиоридазин, пимозид	Сердечная патология, гипокалиемия	Отмена терапии, смена нейролептика.
- гиперсаливация	+++	2	Клозапин (лепонекс)		Снижение дозы, смена нейролептика.
- фотосенсибилизация, пигментация открытых участков кожи	±	3	Все нейролептики (особенно хлорпромазин)		Снижение дозы, защита открытых участков кожи

Примечание: +++ - очень часто
++ - часто
+ - редко
± - очень редко

Основными противопоказаниями к применению нейролептиков являются токсический агранулоцитоз в анамнезе, закрытоугольная глаукома и аденома предстательной железы (для нейролептиков с холинотическими свойствами), порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (для бензамидов), аллергические реакции на нейролептики в анамнезе, стойкие нарушения функции печени и почек, декомпенсация сердечно-сосудистой системы, острые лихорадочные состояния и интоксикации веществами, оказывающими депримирующее действие на ЦНС.

Основными ***противопоказаниями*** к применению нейролептиков являются токсический агранулоцитоз в анамнезе, закрытоугольная глаукома и аденома предстательной железы (для нейролептиков с холинолитическими свойствами), порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (для бензамидов), аллергические реакции на нейролептики в анамнезе, стойкие нарушения функции печени и почек, декомпенсация сердечно-сосудистой системы, острые лихорадочные состояния и интоксикации веществами, оказывающими депримирующее действие на ЦНС. Алифатические фенотиазины не рекомендуется применять при беременности. Нейролептики способны проникать в молоко матери и вызывать экстрапирамидную симптоматику у ребенка. Из этого следует, что перед проведением терапии нейролептиками нужно провести тщательное соматическое обследование больного и сделать необходимые лабораторные анализы.

Нейролептики имеют широкий терапевтический индекс, и поэтому их можно достаточно безопасно сочетать с ***большинством лекарственных средств***, но следует иметь в виду, что они потенцируют действие всех центральных депрессантов (алкоголь, барбитураты и т. д.), гипотензивных средств, антигистаминных и холинолитических препаратов (возможно развитие делириозной симптоматики). При снижении артериального давления нужно избегать применения адреналина, так как вследствие блокады альфа-адренергических рецепторов возможно развитие парадоксальной реакции - дополнительного снижения давления. С другой стороны, барбитураты усиливают метаболизм нейролептиков и могут снижать их клиническую эффективность. Нейролептики фенотиазинового ряда угнетают метаболизм фенитоина (дифенин), при этом возрастает риск развития интоксикации дифенином. Фенитоин может снижать содержание галоперидола и клозапино (лепонекс) в плазме крови. Бензодиазепиновые производные в высоких дозах в сочетании с

СНОВНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ :КОТОРЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Таблица 3.7

ТАП ЛЕЧЕНИЯ, НА КОТОРОМ ВЫЯВЛЯЕТСЯ ПРЕОБЛАДАЮЩИЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ

СНОВНЫЕ ЗВРОЛОГИЧЕСКИЕ 1НДРОМЫ:
- АКАТИЗИЯ, ТАСИКИНЕЗИЯ, СЛОЖНЫЕ МОТОРНЫЕ АВТОМАТИЗМЫ
- НАРУШЕНИЯ МЫШЕЧНОГО ТОНУСА, АКИНЕЗИЯ, ГИПОКИНЕЗИЯ
- ГИПЕРКИНЕЗЫ
- ДИСКИНЕЗИИ

>БОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Препарат	Акатизия, тасикинезия, сложные моторные автоматизмы	Нарушения мышечного тонуса, акинезия, гипокинезия	Гиперкинезы	Дискинезии	Этап лечения
ЩЕ ВСЕГО РЕЗКО ВЫРАЖЕННОЕ ЛИМОРФНОЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ					
ПРОПЕРАЗИН (мажептил) 1, 2, 5	---	-+	---	++	Б, редко Р
ФЕНАЗИН [illegible] 1, 3, 5	---	+	++	++	Б и Р
ЭЛУПЕРИДОЛ [illegible] 1, 2, 3, 5	--	+-	++	+++	Б и Р
ПЕРИДОЛ [illegible] 1, 2, 3, 5, 8	---	+--	++	--	Б и Р
ЭЛУОПЕРАЗИН [illegible] 1, 5	---	---	+-	-+	Б, Р, и П
ЗАПИН 1, 3, 8	--	-	+-	-+	Б, Р, и П
ТО ВЫРАЖЕННОЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ					
ОПЕРИДОЛ 1, 5	--	--	-+	--	Б и Р
ТОПРИД [illegible] 1, 5	--	-+	++	--	Б и Р
ОТИАЗИН [illegible] 1, 3, 4, 5	-	+	++	-	Р и П
ХЛОРПЕРАЗИН [illegible] 2, 3	--	++	+	-	Р и П
ИНДОН [illegible] 1, 2, 3, 8	-	-	++	-	Р и П
ОПЕНТИКСОЛ [illegible] 3	+	-	++	++	Р и П
ПРОМАЗИН [illegible] 2, 3, 5, 7	+	-	++	+	Р и П
МЕПРОМАЗИН [illegible] 2, 5, 7	+	-	+	+-	П
РЕННО ВЫРАЖЕННОЕ					
ЕНТИКСОЛ [illegible] 2, 5	--	+-	+	++	Р и П
ЕНАЗИН [illegible] 2, 8	+-	+-	++	+	П
ФЕНАЗИН [illegible] 5	+	+-	-	+	Р и П
ЗИД [illegible] 2, 4	+-	+-	+	++	Р и П
ПИРИЛЕН [illegible] 2	+-	+-	+	+	Р и П
ПРОТИКСЕН [illegible] 3	+-	-	+	+	П, редко Р
АЗИН [illegible] 2, 3, 7	-	+	+	+-	П
МЕНЕЕ ВЕРОЯТНОЕ					
ЭМАЗИН [illegible] 7	-	+-	+	+-	П
ДАЗИН [illegible] 2, 4, 5	+-	+-	+	+-	П
ИАЗИН [illegible] 2, 4, 5, 7	+-	-	+	+-	П
ИРИД [illegible] 5	-	+-	-	+-	П, редко Р
ДИН 2, 5	-	+-	+-	+	П
РИДОН 2	+-	+-	+	+	Р и П
ПИН [illegible] 2, 3, 4, 6, 7	-	-	+-	+	Р
ЗЕЛ	-	-	+-	+-	Р и П
ИД 8					

чания

- ∙раты не показаны больным с церебральной органической недостаточностью
- ∙ензия.
- ∙олитические расстройства.
- ∙атоксическое действие (нарушения ритма).
- ∙эндокринные нарушения (повышение веса тела, лакторея, нарушения менструального цикла и ∙сферы).
- ∙ация, агранулоцитоз (1-2%), увеличение веса тела.
- ∙енное антигистаминное действие (седация, сонливость, спутанность, увеличение веса тела, ∙ия, потенцирование эффектов других антигистаминных средств).
- ∙лептики с относительно коротким периодом полувыведения.

– - не встречается;
+– - крайне редко;
+ - редко;
++ - часто;
+++ - очень часто.
Б - ближайший,
Р - ранний;
П - поздний.

КОРРЕКТОРЫ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

(Антипаркинсонические средства)

Таблица 3.8

ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ	СРЕДНЕСУТОЧНЫЕ ДОЗЫ (мг)	ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
АМАНТАДИН	СИММЕТРЕЛ, МАНТАДИН	100-300	ДА
АМИЗИЛ	ПРОКАЛМ, БЕНАКТИЗИН	3-8	Х
БЕНЗТРОПИН	КОГЕНТИН, ТРЕМИН (В/М)	2-6	Х
БИПЕРИДИН	АКИНЕТОН (В/М)	2-10	Х
БРОМКРИПТИН	ПАРЛОДЕЛЬ	5-50	ДА
ДЕКСИТИМИД	ТРЕМБЛЕКС (В/М)	0,25-065	*Х
ДЕПРЕНИЛ	ЭЛДЕПРИЛ, ЮМЕКС, СЕЛЕГИЛИН	5-10	ДА
ДИФЕНИЛГИДРАМИН	ДИМЕДРОЛ, БЕНАДРИЛ	25-100	Г, Х
ДИНЕЗИН	ДЕПАРКИН	30-500	Х
ДИФЕНИЛТРОПИН	ТРОПАЦИН	10-75	Х
МИДОКАЛМ	МИДЕТОН	1[illegible]-450	миорелаксант
ОРФЕНАДРИН	ДИСИПАЛ, НОРФЛЕКС	30-300	Х
ПРОПРАНОЛОЛ	ИНДЕРАЛ, АНАПРИЛИН, ОБЗИДАН	20-120	бета-блокатор
ПРОЦИКЛИДИН	КЕМАДРИН	6-20	Х
ТРИГЕКСИФЕНИДИЛ	ЦИКЛОДОЛ, ПАРКОПАН, РОМПАРКИН, АРТАН	5-20	Х
ТРИПЕРИДИН	НОРАКИН	6-30	Х
ФЕНИБУТ		600-1500	ГАМК-стимулятор
ЦИКРИМИН	ПАГИТАН	2,5-10	Х
ЭТОПРОПАЗИН	ПАРСИТАН	100-500	Х

Условные обозначения к таблице 3.8:

ДА - стимулятор дофаминергической системы;
Г - блокада H_1 гистаминовых рецепторов;
* - 1 раз в 2-4 дня
Х - блокада мускариновых холинергических рецепторов;
В/М - возможность парентерального применения

Нейролептики имеют широкий терапевтический индекс, и поэтому их можно достаточно безопасно сочетать с большинством лекарственных средств

клозапином (лепонекс) могут угнетать дыхательную функцию, а альпразолам и буспирон увеличивать содержание в крови галоперидола и флуфеназина.

Некоторые нейролептики метаболизируются системой цитохромов P450 (в частности, рисперидон трансформируется эзоэнзимом P450IID6), что нужно учитывать при сочетанном применении с рядом других, имеющих общие пути метаболизма лекарственных средств (см. табл. 9.1).

Большинство нейролептиков препятствуют также психостимулирующим эффектам ряда препаратов. При сочетании с ингибиторами МАО и солями лития нужно избегать применения высоких доз из-за возможности развития гипертензии и нейротоксических реакций. Последние отмечались при сочетанном применении лития и галоперидола. Карбамазепин (финлепсин, тегретол) может увеличивать метаболизм галоперидола и некоторых других сходных с ним по химической структуре нейролептиков. Вальпроат, напротив, угнетает метаболизм хлорпромазина (аминазин), но не галоперидола. Некоторые антикоагулянты способны снижать эффективность нейролептиков и наоборот. Антацидные препараты и циметидин (тагамет) мешают всасыванию нейролептиков в желудке. Последний меняет также метаболизм клозапина и может вызвать токсические реакции. Подробнее лекарственные взаимодействия нейролептиков представлены в таблице 9.2.

Глава 4

АНТИДЕПРЕССАНТЫ (тимоаналептики)

Механизм действия и клиническая фармакология антидепрессантов

Современная классификация

Клиническое применение и прогноз

Сравнительные спектры клинического действия

Основные приемы и тактика лечения терапевтически резистентных депрессий

Побочные эффекты и осложнения

Первое клиническое использование антидепрессантов в психиатрической ?актике относится к тому же периоду, что и ?ейролептиков (Kuhn R., 1957) и началось с практически одновременного применения ипрониазида, относящегося к ингибиторам моноаминооксидазы (МАО), и имипрамина, ?едложенного в начале ?честве антипсихотика вследствие его ?труктурного сходства с молекулой хлорпромазина (аминазина) и явившегося родоначальником ?уппы трициклических антидепрессантов.

Антидепрессанты или тимоаналептики - группа препаратов с преимущественным воздействием на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект. Эйфоризирующим эффектом они не обладают, т. к. у здоровых лиц повышения настроения не вызывают.

Несмотря на свое название, в последние годы обнаружилась достаточно высокая эффективность антидепрессантов при ряде психосоматических заболеваний (синдром раздражения толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродермиты и др.), обсессивно-фобических расстройствах, панических атаках, нервной анорексии или булимии, нарколепсии, разнообразных болевых синдромах, вегето-диэнцефальных кризах, гиперкинетических нарушениях у детей, синдроме хронической усталости и некоторых других расстройствах. Механизм действия тимоаналептиков при всех этих состояниях недостаточно ясен и, по-видимому, связан не столько с воздействием на гипотетическое первичное депрессивное расстройство, проявляющееся различными масками или эквивалентами вследствие алекситимических нарушений, сколько с поливалентностью биологического действия самих препаратов.

Более того, без преувеличения можно сказать, что именно антидепрессанты стояли у истоков создания современных классификаций психических расстройств и, в частности, выделения таких относительно непривычных для отечественных психиатров диагностических категорий, как дистимия, паническое, обсессивно-компульсивное и соматоформное расстройства. В самом деле, при всех этих состояниях хороший эффект оказывают кломипрамин (анафранил) и селективные ингибиторы реаптейка серотонина. Главной мишенью действия этих препаратов является не только депрессия, но и навязчивости. При этом максимальный эффект они обнаруживают именно в случае коморбидности этих расстройств. Аналогичные, хотя несколько менее однозначные взаимоотношения проявляются при панических атаках, некоторых соматоформных нарушениях, в частности, при идиопатическом болевом синдроме, булимии и некоторых других состояниях. Всем этим симптомокомплексам свойственны достаточная устойчивость во времени и определенный

стереотип реагирования на различные психотропные средства, что отчасти предопределило их диагностическую самостоятельность и выделение за рамки нозографической систематики в новых международных классификациях. Не исключено также, что в основе всех этих расстройств лежат какие-то общие патогенетические закономерности, скорее всего связанные с недостаточностью центральных серотонинергических структур.

До конца 50-х годов не существовало широко распространенного фармакологического способа лечения депрессий. Амфетамины применялись у больных с выраженной психомоторной заторможенностью и барбитураты при ажитированных формах. Успехи такой терапии были весьма скромными по сравнению с достаточно высоко эффективной электросудорожной терапией.

В середине 50-х годов при лечении больных туберкулезом ипрониазидом была подмечена его способность улучшать настроение и активировать психомоторную сферу. Первое клиническое использование антидепрессантов в психиатрической практике относится к тому же периоду, что и нейролептиков и началось с практически одновременного применения ипрониазида (Bloch R.G., 1954), относящегося к ингибиторам МАО, и имипрамина (Kuhn R., 1957), предложенного в начале в качестве антипсихотика вследствие его структурного сходства с молекулой хлорпромазина (аминазина) и явившегося родоначальником группы трициклических антидепрессантов.

С тех пор основным методом лечения депрессий, прежде всего эндогенного спектра, является применение двух основных классов антидепрессантов: трициклических и ингибиторов МАО, которые оказываются эффективными в 60-70% случаев. Эта классификация устоялась, хотя и не является удачной, так как смешивает деление по химической структуре и механизмам действия. В последующем появились также атипичные по химическому строению препараты четырехциклической, а затем моно- и бициклической структуры, причем некоторые из них (например, пиразидол) обнаружили способность одновременно ингибировать МАО и обратный захват моноаминов.

Появление специфических тимоаналептических средств несомненно совершило переворот в терапии депрессий, и большинство больных в настоящее время могут лечиться амбулаторно, а электросудорожная терапия стала применяться лишь в исключительных, особо тяжелых или особо резистентных, случаях.

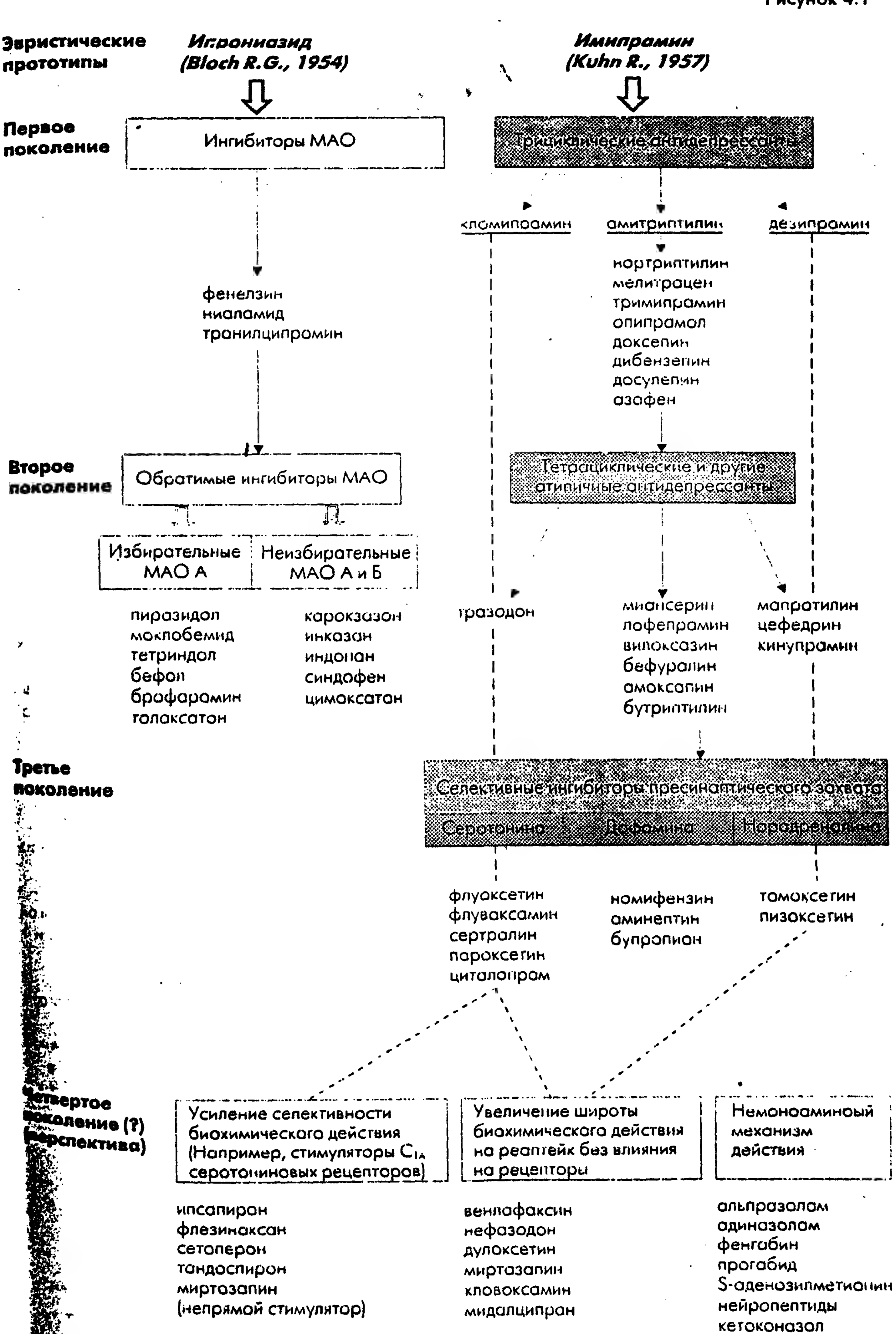
Появление специфических тимоаналептических средств несомненно совершило переворот в терапии депрессий, и большинство больных в настоящее время могут лечиться амбулаторно, а электросудорожная терапия стала применяться лишь в исключительных, особо тяжелых или особо резистентных, случаях.

Большинство применяемых антидепрессантов прошло тщательную проверку многолетним опытом практического использования. В настоящее время четко можно выделить три поколения антидепрессантов (см. рис. 4.1). Вместе с тем, показания к применению и клинико-биологические предикторы их эффективности во многих случаях остаются недостаточно ясными.

Первые антидепрессанты (имипрамин и ипрониазид) были открыты эвристическим путем. Тем не менее, их эффективность явилась предпосылкой для создания новых, близких по структуре

ПРОГРЕСС ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рисунок 4.1



препаратов (второе поколение) и множества биологических гипотез аффективных нарушений, патогенез которых остается до сих пор одним из самых неопределенных.

Исследователи постоянно сталкиваются с чрезвычайной сложностью (как структурной, так и функциональной) регуляции эмоциональной сферы. В центральной нервной системе были обнаружены различные нейромедиаторы, обеспечивающие передачу процессов возбуждения или торможения, а также ряд веществ, потенциально претендующих на роль нейромедиаторов, многочисленные рецепторы и специфические ферменты. Были найдены фармакологические агенты, с различной степенью избирательности стимулирующие или подавляющие те или иные функции, в частности, блокирующие пресинаптический захват норадреналина, серотонина или дофамина и на этой основе были созданы более селективно действующие антидепрессанты с преимущественно седативной, стимулирующей, анксиолитической, антифобической и, главное, тимоаналептической активностью, не вызывающие тех или иных побочных эффектов (третье поколение).

Научная разработка антидепрессантов последнего поколения, с одной стороны, идет в направлении увеличения их специфичности. В частности, синтезируются и апробируются агонисты и антагонисты моноаминовых нейрорецепторов. Так найдены вещества, избирательно воздействующие на C_1, C_2 и C_3 - серотониновые рецепторы. Примерами могут служить прямые агонисты C_{1A} серотониновых рецепторов (флезиноксан, ипсапирон, суматриптан и др.) или непрямое воздействие на них миртазапина (ремерон). А, с другой стороны, сохраняется тенденция к разработке средств широкого биохимического действия на различные моноаминовые системы с минимальным влиянием на рецепторы, с которыми связано развитие побочных явлений (например, венлафаксин, нефазодон, миртазапин, дулоксетин и др.) И, наконец, третье направление заключается в поиске средств с тимоаналептической активностью совершенно иного (немоноаминового) механизма действия (например, альпразолам, адиназолам, S-аденозилметионин, фенгабин, нейропептиды и др.).

На сегодняшний день в мире применяется около ста препаратов с тимоаналептической активностью, большинство из них зарегистрировано и у нас в стране. Новое поколение антидепрессантов стало действительно обладать большей быстротой и избирательностью действия, а также более высокой безопасностью применения (отсутствие сердечно-сосудистых и холинолитических побочных явлений). Тем не менее вновь синтезируемые препараты в целом не оказываются более эффективными, чем классические антидепрессанты. Более того, неблагоприятные тенденции современного патоморфоза течения психозов привели к укорочению ремиссий и изменению фазовых проявлений. Если в 1945 году 80% больных депрессивными заболеваниями выздоравливали, то в конце 70-х годов у 30% женщин и 10% мужчин течение депрессий приобрело хронический характер. Все чаще встречаются терапевтически резистентные случаи.

Поиск путей оптимизации фармакотерапии депрессий, повышения ее эффективности, проведение нешаблонной, патогенетически и клинически обоснованной терапии с индивидуальным подходом к выбору того или иного антидепрессанта являются на современном этапе важнейшим условием успешной врачебной практики.

Поиск путей оптимизации фармакотерапии депрессий, повышения ее эффективности, проведение нешаблонной, патогенетически и клинически обоснованной терапии с индивидуальным подходом к выбору того или иного антидепрессанта являются на современном этапе важнейшим условием успешной врачебной практики.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Большинство фармакологических эффектов антидепрессантов и их лекарственных взаимодействий происходит на уровне синаптической нейропередачи. Ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а трициклические антидепрессанты - их обратный захват (реаптейк) пресинапатической мембраной. Механизм реаптейка в норме предотвращает гиперстимуляцию рецепторов постсинаптической мембраны. Итогом этого в обоих случаях является повышение содержания свободных нейромедиаторов в синаптической щели, вследствие чего, продолжительность и интенсивность их возбуждающего воздействия на постсинаптическую мембрану повышается.

Большинство фармакологических эффектов антидепрессантов и их лекарственных взаимодействий происходит на уровне синаптической нейропередачи. Ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а трициклические антидепрессанты - их обратный захват (реаптейк) пресинапатической мембраной. Механизм реаптейка в норме предотвращает гиперстимуляцию рецепторов постсинаптической мембраны. Итогом этого в обоих случаях является повышение содержания свободных нейромедиаторов в синаптической щели, вследствие чего, продолжительность и интенсивность их возбуждающего воздействия на постсинаптическую мембрану повышается.

Первые теории, объясняющие лечебное действие трициклических антидепрессантов, основывались исключительно на пресинаптическом уровне воздействия этих веществ. В качестве биохимической причины развития депрессии выдвигался дефицит нейромедиатора либо в норадренергических синапсах, либо в серотонинергических (Schildkraut J.I., 1965; Coppen A., 1967, Лапин И.П., Оксенкруг Г.Ф., 1969 и др.).

Трициклические антидепрессанты делятся на третичные и вторичные амины, которые химически отличаются тем, что на азотной части боковой цепи молекулы имеются две метильные группы вместо одной. Третичные амины, к которым, например, относятся имипрамин, амитриптилин и кломипрамин, метаболизируются в организме во вторичные - дезимипрамин, нортриптилин и дезметилкломипрамин, которые принимают важное участие в формировании целостного терапевтического эффекта. Считается, что вторичные амины преимущественно блокируют обратный захват норадреналина, а третичные амины - как норадреналина, так и серотонина (кломипрамин даже в большей степени блокирует реаптейк серотонина).

Потенцирование серотонинергических структур мозга связывается с основным тимоаналептическим действием антидепрессантов, а норадренергических - с общим активирующим, в том числе психомоторную сферу, действием. В последние годы норадреналину приписываются также функции

нейромедиатора, поддерживающего уровень бодрствования (вигилитет) организма и принимающего участие в формировании когнитивных адаптационных реакций, а серотонину - контроль за импульсивными влечениями, половым поведением, снижением агрессивности, аппетита, облегчением засыпания, регуляцией циклов сна, уменьшением чувствительности к боли и др., поэтому последний иногда называют нейромедиатором "хорошего самочувствия".

Экспериментальным путем была определена сила блокирующего влияния на реаптейк норадреналина и серотонина различных антидепрессантов (см. табл. 4.1 и 4.2), большинство из которых в большей степени блокировали обратный захват норадреналина, чем серотонина (Richelson E., 1991; Potter W.Z. с соавт., 1991; Hyttel J., 1993). При этом мапротилин (лудиомил), например, является в 470 раз более сильным блокатором реаптейка норадреналина, чем серотонина, дезипрамин (петилил) - в 380 раз, доксепин (синэкван) - в 15 раз, а классические трициклические антидепрессанты - имипрамин (мелипрамин) и амитриптилин - соответственно, только в 3,2 и в 2,8 раза. Тразодон же, напротив, в 26 раз, а кломипрамин (анафранил) в 5 раз сильнее блокируют реаптейк серотонина, чем норадреналина. Не так давно появилась новая группа антидепрессантов, еще более избирательно блокирующих реаптейк серотонина. К ним в настоящее время относятся: флувоксамин (феварин), флуоксетин (прозак), циталопрам (ципрамил), сертралин (золофт) и пароксетин (паксил).

На основании этих данных была сформулирована теория патогенеза развития депрессии, предполагающая дисбаланс серотонин-норадренергических систем мозга.

При оценке спектра фармакологической активности антидепрессанта нужно иметь в виду, что избирательность действия не равнозначна силе блокирующего влияния на реаптейк нейромедиатора.

При оценке спектра фармакологической активности антидепрессанта нужно иметь в виду, что избирательность действия не равнозначна силе блокирующего влияния на реаптейк нейромедиатора. Так, по этому показателю наиболее мощным воздействием на обратный захват норадреналина в экспериментальных условиях обладает дезипрамин (см. табл. 4.2), который почти в 4 раза превосходит идущие вслед за ним нортриптилин (авентил), амоксапин и мапротилин. Существенную активность в этом отношении имеют также имипрамин (мелипрамин), доксепин, амитриптилин, кломипрамин. Остальные препараты достаточно слабо блокируют реаптейк норадреналина.

По силе блокирующего влияния на обратный захват серотонина выделяются пароксетин (паксил), сертралин (золофт) и кломипрамин (анафранил), причем, последний в 2 раза превосходит известный серотонинергический антидепрессант флувоксамин (феварин) и в 4 раза - флуоксетин (прозак) (Hyttel J., 1993), за которым следуют амитриптилин и имипрамин. При этом амитриптилин действует в 3 раза сильнее тразодона, который является высоко избирательным, но слабым блокатором реаптейка серотонина (см. табл. 4.1). За ним идет основная группа антидепрессантов.

АВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ БЛОКАДЕ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА О ОТНОШЕНИЮ К СЕРОТОНИНУ

Таблица 4.1

АНТИДЕПРЕССАНТЫ	СТЕПЕНЬ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ*
МАПРОТИЛИН	470
ДЕЗИПРАМИН	380
ЛОФЕРАМИН **	323
ПРОТРИПТИЛИН	290
АМОКСАПИН	110
НОРТРИПТИЛИН	65
ДОКСЕПИН	15
БУПРОПИОН	6.8
ТРИМИПРАМИН	4.9
ИМИПРАМИН	3.2
АМИТРИПТИЛИН	2.8
КЛОМИПРАМИН	0.19; (5)
ФЛУОКСЕТИН	0.043; (23)
ТРАЗОДОН **	0.038; (26)
ФЛУВОКСАМИН **	0.0062; (160)
ПАРОКСЕТИН **	0.0036; (280)
СЕРТРАЛИН **	0.0012; (840)
ЦИТАЛОПРАМ **	0.00013; (3400)

* показатель отражает, во сколько раз блокирующий эффект препарата на реаптейк норадреналина превосходит его эффект на реаптейк серотонина

** данные по Hyttel J., (1993)

Наиболее слабыми в этом отношении препаратами оказались тримипрамин, мапротилин, миансерин и бупропион.

Из таблиц также следует, что наиболее сильными антидепрессантами, неизбирательно блокирующими как обратный захват серотонина, так и норадреналина, является классическая триада трициклических антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин и кломипрамин), эффективность которых при депрессиях проверена многолетним опытом их практического применения. Среди них следует выделить кломипрамин (анафранил), который, наряду с равным по силе двум другим препаратам норадренергическим действием, в 5 раз сильнее блокирует пресинаптический захват серотонина и является на сегодня одним из самых мощных тимоаналептических средств.

В последнее время обнаруживается все больше фактов прямого воздействия антидепрессантов и на дофаминергическую систему, участие которой в патогенезе депрессий долгие годы игнорировалось. Считается, что дофаминергическая система играет важную роль в регуляции моторной сферы и формировании поведенческих реакций.

В последнее время обнаруживается все больше фактов прямого воздействия антидепрессантов и на дофаминергическую систему, участие которой в патогенезе депрессий долгие годы игнорировалось. Считается, что дофаминергическая система играет важную роль в регуляции моторной сферы и формировании поведенческих реакций. Оказалось, что при длительном применении трициклических антидепрессантов чувствительность пресинаптических дофаминовых рецепторов снижается. Более того, были получены новые эффективные при депрессиях соединения (номифензин, аминептин, бупропион), блокирующие обратный захват дофамина. Среди них наибольшей силой и избирательностью действия обладают бупропион (велбутрин, амфебутамон) и, по-видимому, аминептин (не указан в таблице). За ними следуют сертралин, флуоксетин, нортриптилин, кломипрамин, амоксапин и амитриптилин, которые в 2.5-4 раза слабее бупропиона. Действие имипрамина, дезипрамина, доксепина и тразодона крайне слабое или полностью отсутствует. В целом, различия между препаратами по силе блокирующего влияния на реаптейк дофамина, по сравнению с другими нейромедиаторами, выражены значительно меньше.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ (без ингибиторов МАО)

Таблица 4.2

ПРЕПАРАТЫ	ХАРАКТЕР ВОЗДЕЙСТВИЯ									
	БЛОКАДА РЕАПТЕЙКА			БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ						
	НА	СЕР	ДА	Н	Муск.	α	α	Д	С	С
АМИТРИПТИЛИН	3	3	4	2	1	1	2	4	3	3
АМОКСАПИН	2	4	4	3	4	2	4	1	1	3
БУПРОПИОН	5	5	3	5	5	[illegible]	6	6	6	[illegible]
ДЕЗИПРАМИН	1	4	5	4	3	3	5	4	5	5
ДОКСЕПИН	3	4	5	1	2	1	3	4	3	
ИМИПРАМИН	3	3	4	3	2	2	4	4	4	4
КЛОМИПРАМИН	3	2	4	3	2	2	5	2	4	1
МАПРОТИЛИН	2	5	4	2	4	2	5	4	4	3
МИАНСЕРИН	4	5	5	2	4	2	1	4	2	3
НОРТРИПТИЛИН	2	4	4	3	2	2	4	4	3	4
ПАРОКСЕТИН	4	1	4	6	3	5	5	4	6	2
СЕРТРАЛИН	5	2	3	6	5	4	4	5	6	[illegible]
ТРИМИПРАМИН	4	5	4	1	2	1	3	3	3	2
ТРАЗОДОН	5	4	6	4	5	1	1	4	2	3
ФЛУВОКСАМИН	5	2	4	6	6	5	5	6	6	3
ФЛУОКСЕТИН	4	2	4	5	5	5	5	6	5	2
ЦИТАЛОПРАМ	6	2	5	4	5	4	6	6	6	3

Пояснения к таблице 4.2: сравнительная сила влияния препарата (одного антидепрессанта по отношению к другим) выражена по 6-балльной шкале:

1 - максимальный эффект (лидирующий по этой активности препарат)
2 - выраженный эффект
3 - умеренный эффект
4 - слабый эффект
5 - крайне слабый или сомнительный эффект
6 - отсутствие эффекта

НА - норадреналин; СЕР - серотонин; ДА - дофамин.

Этот несколько упрощенный механизм действия антидепрессантов в последнее время подвергся существенной коррекции. Оказалось, что селективность действия в отношении того или иного нейромедиатора не связана прямо с силой антидепрессивного эффекта препарата. Так, например, достаточно сильный антидепрессант тримипрамин (герфонал, сюрмонтил) обнаруживает относительно слабую блокирующую активность в отношении всех нейромедиаторов. Практически не влияет на реаптейк норадреналина, серотонина и дофамина миансерин (леривон, миансан) (см. табл. 4.2). Большинство трициклических антидепрессантов обладают выраженными холинолитическими свойствами, которые, возможно, являются основой их седативного эффекта. Не исключено, что этот эффект связан также с прямым блокирующим действием препаратов на пресинаптические альфа-1-адренорецепторы и гистаминовые рецепторы в ЦНС.

Антидепрессанты способны непосредственно блокировать рецепторы постсинаптической мембраны, препятствуя действию нейромедиаторов. Прямое воздействие препаратов на постсинаптическую мембрану в настоящее емя признается важной составной частью антидепрессивного эффекта.

Выяснилось также, что молекулы антидепрессантов способны непосредственно блокировать рецепторы постсинаптической мембраны, препятствуя действию нейромедиаторов. Прямое воздействие препаратов на постсинаптическую мембрану в настоящее время признается важной составной частью антидепрессивного эффекта.

Антидепрессанты связываются с различными рецепторами как в центральной, так и в периферической нервной системе. Однако сила их воздействия по сравнению с более специфическими средствами, используемыми в соматической медицине, относительно невелика. Так, тропность гетероциклических антидепрессантов к альфа-1, альфа-2 и бета-адренорецепторам варьирует от слабой до умеренной, а к серотониновым рецепторам - от слабой до средней выраженности (у амоксапина, тразодона и миансерина). Большинство антидепрессантов, за исключением амоксапина, слабо блокируют дофаминовые рецепторы. Однако, многие препараты клинически значимо блокируют мускариновые и гистаминовые рецепторы. Кроме того, в последние годы появились данные, что некоторые трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин, ролипрам) могут связываться также с опиатными рецепторами (Isenberg K.E., Cicero T.J., 1984), чем, вероятно, объясняются их антиноцептивные (аналгезирующие) свойства.

Важная роль в механизмах развития фекта антидепрессанта инадлежит изменению в процессе терапии рецепторной вствительности. Этим, в частности, объясняется отставленность на 2-3 эдели их клинического эффекта.

Важная роль в механизмах развития эффекта антидепрессанта принадлежит изменению в процессе терапии рецепторной чувствительности. Этим, в частности, объясняется отставленность на 2-3 недели их клинического эффекта. Практически все антидепрессанты в эксперименте после 3-недельного введения вызывают, например, уменьшение числа бета-адренергических постсинаптических рецепторов, хотя при однократном введении не оказывают на них никакого влияния, а также снижают выработку циклического аденозинмонофосфата (ЦАМФ). Большинство исследований показывают, что трициклические антидепрессанты вызывают гиперчувствительность альфа-1-адренергических рецепторов (увеличение плотности) и снижают чувствительность (уменьшение плотности и функциональной активности) бета-адренергических, ГАМК-ергических (типа Б), альфа-2-адренергических и серотониновых (типа C_2) рецепторов на постсинаптической мембране в кортикальных структурах мозга, а также снижают

Индивидуальный спектр психотропного, нейротропного и соматотропного эффектов антидепрессанта зависит от соотношения в первичности и силе воздействия на различные моноаминергические системы организма. Их совокупный учет часто позволяет подобрать единственно верный в каждом конкретном случае препарат, что, в конечном итоге, и определяет клинический успех терапии.

функциональную активность дофаминовых ауторецепторов, увеличивают плотность, но снижают активность лимбических серотониновых типа C_{1A}) рецепторов. Интересно, что близкие изменения за исключением увеличения чувствительности C_2 серотониновых рецепторов вызывает курсовое применение ЭСТ (Leonard B.E., 1991).

В целом, нужно отметить, что тимоаналептический эффект любого антидепрессанта, особенно при длительном применении, реализуется посредством комплексного воздействия на большинство нейромедиаторных и рецепторных систем мозга. Эти эффекты могут быть объяснены в свете взаимодействия между различными моноаминергическими системами мозга. Стимуляция одной системы приводит к быстрым или отставленным по времени изменениям в другой системе моноаминов. Поэтому индивидуальный спектр психотропного, нейротропного и соматотропного эффектов антидепрессанта зависит от соотношения в первичности и силе этих воздействий. Их совокупный учет часто позволяет подобрать единственно верный в каждом конкретном случае препарат, что, в конечном итоге определяет клинический успех терапии.

Наибольшую тропность в отношении рецепторной блокады трициклические антидепрессанты обнаруживают к гистаминовым H1-рецепторам и в несколько меньшей степени - к мускариновым, действие на которые, в основном, ответственно за хорошо знакомые клиницистам холинолитические побочные явления.

В экспериментальных условиях с использованием метода радиоизотопных лигандов был определена тропность различных антидепрессантов к рецепторным местам связывания (Sugrue M.F., 1983; Hall H., Ogren S.O., 1981; Ostrow D., 1985; Delini-Stula A., 1986; Richelson E., 1984, 1991; Potter W.Z. с соавт. 1991; Hyttel J., 1993 и др.). Эти данные суммированы и для удобства сравнения представлены в ранжированном виде в таблице 4.2. Учитывалась лишь относительная сила действия отдельных антидепрессантов между собой, но не в сравнении со стандартными препаратами, которые оказывают максимальное блокирующее влияние на тот или иной тип рецепторов и применяются в клинической медицине. По отношению к этим средствам, например, атропину среди М-холинолитиков или галоперидолу среди нейролептиков-блокаторов $Д_2$-дофаминовых рецепторов, активность антидепрессантов была значительно (иногда несравнимо) слабее.

Парной к этой таблице является таблица 4.3, в которой представлены возможные клинические проявления различных сторон фармакологического действия антидепрессантов. Сравнение двух таблиц позволяет врачу самому легко определить профиль действия любого антидепрессанта и сделать правильный индивидуальный выбор. Приведем несколько примеров.

Указанные в таблицах фармакологические свойства антидепрессантов клинически могут проявляться в виде терапевтического эффекта и нежелательных побочных явлений.

Указанные в таблицах фармакологические свойства антидепрессантов клинически могут проявляться в виде терапевтического эффекта и нежелательных побочных явлений. Так, ***блокада обратного захвата норадреналина***, наряду с ослаблением выраженности симптомов депрессии, может вызывать у некоторых больных развитие тремора и тахикардии, а также нарушение половой функции у мужчин. Этот же механизм действия трициклических антидепрессантов, по-видимому, ответственен за снижение антигипертензивного эффекта симпатолитиков гуанетидинового ряда (октадин, изобарин, санотензин и др.), вследствие неспособности этих препаратов проникнуть через блокированную пресинаптическую мембрану, а также за потенцирование прессорных эффектов прямых

симпатомиметиков (адреналин, мезатон, фентоламин и др.). Поэтому антидепрессанты с большой силой блокирующего действия на реаптейк норадреналина (см. табл. 4.1) в большей степени способны вызывать эти побочные эффекты.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ИХ ВЕРОЯТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Таблица 4.3

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	ВОЗМОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
1. БЛОКАДА ОБРАТНОГО ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА (НА) НЕРВНЫМИ ОКОНЧАНИЯМ	-ослабление депрессивной симптоматики (психомоторной заторможенности, пониженного настроения и др.) - уменьшение тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии) - тремор - тахикардия - нарушение половой функции и мужчин - снижение антигипертензивного эффекта симпатолитиков гуанетидинового ряда (октадин, изобарин, санотензин, эмизил, гилорел) - усиление прессорных эффектов симпатомиметиков
2. БЛОКАДА ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (СЕР) НЕРВНЫМИ ОКОНЧАНИЯМИ	- ослабление депрессивной симптоматики (ангедонии, циркадно-витальных проявлений, пониженного настроения) - ослабление обсессивно-фобической симптоматики - усиление контроля за импульсивно-компульсивными действиями - подавление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) поведения - ослабление токсикоманической зависимости (влечение к алкоголю, табаку и т.д.) - ослабление болевого синдрома (антиноцептивное действие) - нарушение половой функции у мужчин - усиление или ослабление тревоги (доза - зависимый эффект) - тошнота, рвота, бурление в животе, диарея и другие диспептические жалобы - головные боли - анорексия (снижение аппетита) - неврологический "серотониновый" синдром: экстрапирамидная симптоматика (неусидчивость, тремор, дизартрия, гипертонус), миоклонические мышечные подергивания, гиперрефлексия, диафорез и др. (напр., при сочетании флуоксетина и ингибиторов МАО) - взаимодействие (потенцирование) с L-триптофаном, ингибиторами МАО и фенфлурамином
3. БЛОКАДА ОБРАТНОГО ЗАХВАТА ДОФАМИНА (ДА) НЕРВНЫМИ ОКОНЧАНИЯМИ	- психомоторная активация (ажитация) -антипаркинсоническое действие - усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики - снижение эффективности нейролептиков
4. БЛОКАДА ГИСТАМИНОВЫХ H_1 РЕЦЕПТОРОВ	- усиление эффекта центральных депрессантов (алкоголь, барбитураты, нейролептики, бензодиазепины) - седация, сонливость, спутанность - увеличение веса тела (усиление аппетита) - гипотензия - потенцирование эффектов антигистаминных средств

5. БЛОКАДА МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ)	- двоение в глазах (диплопия), нечеткость зрения - сухость во рту - синусовая тахикардия - запоры - задержка мочи - нарушение памяти - спутанность или холинолитический делирий у пожилых больных - потенцирование эффектов антихолинергических препаратов
6. БЛОКАДА α_1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ	- усиление антигипертензивного действия адреноблокатора празозина (пратисол, минипресс) и теразозина (гитрин) - ортостатическая гипотензия, головокружения - рефлекторная тахикардия - сонливость, седация (?)
7. БЛОКАДА α_2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ	- снижение антигипертензивного действия клофелина (гемитон, катапрессан, клонидин), метилдофы (альдомет, допегит), гуанабенза (витензин) и гуанфацина (тенекс) - приапизм
8. БЛОКАДА $Д_2$-ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ	- антипсихотическое действие (редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики) - экстрапирамидные двигательные расстройства - нарушение половой функции у мужчин - нарушение эндокринной функции (усиление выработки пролактина)
9. БЛОКАДА $С_2$-СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ	- анксиолитическое действие (ослабление тревоги) - антидефицитарное и частично антипсихотическое действие у больных шизофренией - ослабление депрессивной симптоматики - улучшение сна без выраженного гипнотического эффекта - уменьшение агрессивности - повышение аппетита (увеличение веса тела) - ослабление мигренозных головных болей - гипотензия - нарушение эякуляции
10. БЛОКАДА $С_3$-СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ	- анксиолитическое действие (ослабление тревоги) - антиэметические свойства (уменьшение тошноты, рвоты) - антипсихотические свойства - ослабление когнитивных расстройств при деменциях
11. ИНГИБИРОВАНИЕ МАО ТИПА А (ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ СЕРОТОНИНА, НОРАДРЕНАЛИНА И ДОФАМИНА)	- стимулирующий и антидепрессивный эффекты (психомоторная ажитация, ослабление депрессии) - усиление тревоги, бессонница, головная боль - нейротоксические расстройства - усиление прессорных эффектов симпатомиметических аминов (адреналина, мезатона и фентоламина) - взаимодействие с серотонинергическими антидепрессантами (усиление эффекта, развитие "серотонинового" синдрома) - тираминовые "сырные" реакции (тирамин, фенилэтиламин, копчености, бобовые, сыр, сливки, кофе, пиво, красное вино и др.) - взаимодействие с трициклическими антидепрессантами (гипертонический криз)
12. ИНГИБИРОВАНИЕ МАО ТИПА Б (ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ β-ФЕНИЛ-ЭТИЛАМИНА, БЕНЗИЛАМИНА И ДОФАМИНА)	- расстройства гемодинамики - нарушение функции печени - антигипертензивное действие - антипаркинсоническое действие (усиление эффекта леводопы)

Блокада обратного захвата серотонина, помимо ослабления стержневой депрессивной симптоматики (ангедонии, циркадно-витальных проявлений и др.), уменьшения выраженности обсессивно-фобической симптоматики, усиления контроля за импульсивно-компульсивными действиями, подавления агрессивного и аутоагрессивного поведения, в психической сфере может приводить к временному усилению ажитации и бессонницы, а также ослаблять влечение к алкоголю, в неврологической - вызывать характерный "серотониновый" синдром (см. табл. 4.3), который нередко развивается, например, при использовании повышенных доз флуоксетина в сочетании с ингибиторами МАО, а в соматической сфере - нарушать регуляцию артериального давления и вызывать тошноту, рвоту и другие диспептические расстройства вследствие периферической блокады реаптейка серотонина в кишечной стенке, но также и уменьшать порог болевой чувствительности.

С ***блокадой*** нервными окончаниями ***реаптейка дофамина*** связывают стимулирующий эффект антидепрессантов и, прежде всего, активацию психомоторной сферы. При гиперстимуляции дофаминовой системы могут усилиться ажитация, а у больных шизофренией - психотическая (галлюцинаторно-бредовая) симптоматика. Эта сторона фармакологической активности некоторых антидепрессантов находится в антагонистических отношениях с действием нейролептиков, эффективность которых при сочетанном применении может существенно понижаться. Вместе с тем, дискинетические побочные явления и паркинсонические расстройства могут ослабляться.

Наибольшую тропность в отношении рецепторной блокады трициклические антидепрессанты обнаруживают к гистаминовым H_1-рецепторам и в несколько меньшей степени - к мускариновым, действие на которые, в основном, ответственно за хорошо знакомые клиницистам холинолитические побочные явления.

Наибольшую тропность в отношении рецепторной блокады трициклические антидепрессанты обнаруживают к гистаминовым H_1-рецепторам и в несколько меньшей степени - к мускариновым, действие на которые, в основном, ответственно за хорошо знакомые клиницистам холинолитические побочные явления.

Известно, что существует два типа гистаминовых рецепторов: H_1 и H_2. Их нейромедиаторная роль в ЦНС в настоящее время выяснена недостаточно. В периферической нервной системе H_1-гистаминовые рецепторы отвечают за развитие аллергических и анафилактических реакций, а H_2-рецепторы регулируют секрецию желудочного сока. Первый синтезированный трициклический антидепрессант - имипрамин (мелипрамин) - первоначально разрабатывался как антагонист H_1-гистаминовых рецепторов. Известные антидепрессанты доксепин (синэкван), тримипрамин (сюрмонтил) и амитриптилин являются наиболее мощными антигистаминными средствами и даже применяются для лечения аллергических и дерматологических расстройств, не уступая по терапевтическому эффекту такому классическому H_1-гистаминовому антагонисту, как димедрол (дифенилгидрамин). На H_2-гистаминовые рецепторы антидепрессанты, по сравнению с такими препаратами, как циметидин (тагамет, цинамет), оказывают незначительное влияние.

Клинические эффекты ***блокады H_1-гистаминовых рецепторов*** проявляются в развитии седации и сонливости (см. табл. 4.3). Кроме того, у ряда больных могут наблюдаться увеличение веса тела вследствие усиления аппетита (гистамин оказывает прямое угнетающее воздействие на гипоталамус) и

ортостатическая гипотензия, а также возможно усиление эффекта центральных депрессантов. Слабый гистаминовый антагонист тразодон, тем не менее, часто вызывает седацию и сонливость, что, вероятно, связано с другими механизмами действия, в частности, относительно сильным блокирующим влиянием на альфа-1-адренорецепторы.

Сильное воздействие антидепрессанты оказывают на ***мускариновые рецепторы*** - один из двух основных видов холинергических рецепторов (никотиновые рецепторы практически не затрагиваются антидепрессантами). Большинство холинергических рецепторов ЦНС мускаринового типа. Считается, что они принимают участие в механизмах памяти. Мускариновые рецепторы имеются также в различных периферических органах (например, в желудочно-кишечном тракте), где регулируют процессы сокращения гладкой мускулатуры. Наиболее активным в отношении блокады мускариновых рецепторов является амитриптилин, в то время, как тразодон лишен таких свойств. Сила антимускаринового действия амитриптилина составляет примерно 15% по сравнению с атропином. Блокада антидепрессантами мускариновых рецепторов ответственна за развитие наибольшего числа побочных эффектов: двоение в глазах, сухость во рту, запоры, задержка мочи, синусовая тахикардия, нарушения памяти (см. табл. 4.3). В более тяжелых случаях, особенно у пожилых людей, возможно развитие холинолитического делирия. При появлении этих расстройств врачу лучше остановить свой выбор на средствах, обладающих минимальными холинолитическими свойствами, типа пиразидола, тразодона, миансерина, мапротилина, сертралина, флуоксетина или флувоксамина (см. табл. 4.2). Следует избегать применения антидепрессантов с выраженным холинолитическим действием у больных глаукомой (повышение внутриглазного давления) и простатитами вследствие возможного усиления задержки мочи.

Антидепрессанты с сильным альфа-1-блокирующим действием могут вызывать ортостатическую гипотензию с сопутствующим головокружением и рефлекторной тахикардией.

Альфа-1- и альфа-2-адренорецепторы имеются как в центральной, так и в периферической нервной системе и играют решающую роль в регуляции кровяного давления. Наибольший аффинитет к альфа-1-адренорецепторам среди антидепрессантов имеют амитриптилин, доксепин, тразодон и тримипрамин, а наименьший - дезипрамин, а также бупропион и серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, пароксетин и сертралин). Причем по силе своего влияния трициклические антидепрессанты сопоставимы с действием малоизбирательного альфа-антагониста фентоламина. Антидепрессанты с сильным альфа-1-блокирующим действием могут вызывать ортостатическую гипотензию с сопутствующим головокружением и рефлекторной тахикардией. При их сочетании с празозином (пратисол, минипресс), который является мощным альфа-1-адреноблокатором, может иметь место усиление антигипертензивного эффекта.

На альфа-2-адренорецепторы антидепрессанты оказывают относительно слабое влияние, поэтому в клинике связанные с ним эффекты встречаются крайне редко.

На альфа-2-адренорецепторы антидепрессанты оказывают относительно слабое влияние, поэтому в клинике связанные с ним эффекты встречаются крайне редко. Однако нужно иметь в виду возможность снижения антигипертензивного действия клофелина (гемитон, катапрессан, клонидин), метилдофы (альдомет, допегит) и новых альфа-2-адренергических антагонистов – гуанабенза (витензин) и гуанфацина (тенекс).

Наибольший аффинитет к альфа-2-адренорецепторам имеют миансерин и тразодон. Сочетанием этого свойства с практическим отсутствием антагонистического влияния на мускариновые рецепторы у тразодона можно объяснить достаточно частое развитие приапизма при применении этого препарата.

Антидепрессанты пособны проявлять конкурентный антагонизм к дофаминовым рецепторам, но обладают крайне слабым в этом тношении действием.

Антидепрессанты способны проявлять конкурентный антагонизм к ***дофаминовым рецепторам***, но обладают крайне слабым в этом отношении действием. Наибольший аффинитет к $Д_2$-дофаминовым рецепторам обнаруживает амоксапин - производное нейролептика локсапина, что делает оправданным применение препарата при психотической депрессии и различных депрессивно-бредовых состояниях. Отрицательные стороны блокады $Д_2$-дофаминовых рецепторов могут проявляться в виде экстрапирамидных двигательных расстройств (прежде всего акатизии, которая усиливается при сочетании с эстрогенными препаратами), а также нарушений эндокринной функции, которые связаны со стимуляцией выработки гормона пролактина (галакторея, дисменорея, сексуальная дисфункция, включая развитие импотенции).

Наиболее интенсивно в последние годы изучалось влияние антидепрессантов на различные механизмы функционирования центральной серотонинергической системы. Как известно, серотонин взаимодействует с несколькими подтипами специфических рецепторов (в настоящее время известно по крайней мере 13 таких подтипов). Агонисты $С_{1А}$-постсинаптических рецепторов (например, тандоспирон, флезиноксан, гепирон, ипсапирон, буспирон) и антагонисты $С_2$-рецепторов (например, сетоперон, кетансерин, амисергид, нефазодон, миансерин, миртазапин, ритансерин) обнаружили отчетливые анксиолитические и некоторые тимоаналептические свойства. Воздействие на $С_2$-рецепторы, по-видимому, частично ответственно также за антиагрессивный, антипсихотический и антидефицитарный эффекты нейролептиков - рисперидона, оланзапина, корпипрамина (празинил), клозапина (лепонекс), пипамперона (дипиперон). С воздействием на $С_{1D}$-постсинаптические рецепторы связывают антимигренозный эффект суматриптана, который также, возможно, обладает антиагрессивным и антиобсессивным действием; с блокадой $С_{1В}$-рецепторов - антиагрессивный эффект эльтопразина и с блокадой $С_{1С}$-рецепторов - антипсихотические свойства бефиперидина (Pinder R.M., 1991; Leonard B.E., 1993; Grof P. с соавт., 1993; и др.).

Многие антидепрессанты собны конкурентно блокировать ротонинергические цепторы, в большей степени оказывая яние на второй тип

Многие антидепрессанты способны конкурентно блокировать ***серотонинергические рецепторы***, в большей степени оказывая влияние на второй тип (см. табл. 4.2). Клинические последствия этого действия точно неизвестны. Помимо психотропных эффектов, с ним могут быть связаны повышение аппетита (увеличение веса тела) и улучшение сна (Pinder R.M., 1991). Блокада $С_2$-рецепторов может привести также к нарушениям эякуляции у мужчин. Возможно, что гипотензивный эффект некоторых антидепрессантов аналогично действию кетансерина (антигипертензивное средство) связан с воздействием на $С_2$-серотонинергические рецепторы. Кроме того, серотонин, вызывая сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, вероятно, принимает участие в возникновении цереброваскулярных головных болей, при

В список расстройств, при которых оказались эффективны серотонинергические антидепрессанты, входят не только депрессии, но и панические реакции, обсессивно-компульсивные нарушения и другие тревожные и фобические синдромы - булимия, синдром дефицита внимания у детей, катаплексия и т.д.

В последнее время отмечается новое усиление интереса к ингибиторам МАО, от применения которых отказались в 70-е годы из-за развития выраженной артериальной гипертензии.

которых помогает известный серотонинергический антагонист метисергит. Амоксапин по силе блокирующего действия на C_2-рецепторы в 11 раз превосходит этот препарат, а тразодон, нефазодон и миансерин очень близки к нему по этому показателю (см. табл. 4.2). Не исключено, что антидепрессивный эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина также отчасти связан с воздействием на гиппокампальные C_2-постсинаптические рецепторы. Антагонисты лимбических постсинаптических C_3-рецепторов - ондасетрон (зофран), трописетрон, гранисетрон - обладают отчетливыми анксиолитическими, антиэметическими и антипсихотическими свойствами, а также оказывают положительный эффект при деменциях.

Каждый рецептор связан со своей системой вторичных - внутриклеточных медиаторов - C_1 активирует аденилатциклазу, приводя к выбросу циклического аденозинмонофосфата (ЦАМФ), C_2 - фосфолипазу С, продуцируя диацилглицерол и инозитолтрифосфат, C_3-рецептор непосредственно связан с ионным каналом, напрямую влияя на его проницаемость. Недавно были обнаружены также C_4- и C_5-серотониновые рецепторы, роль которых не ясна. Различные подтипы рецепторов встречаются по всему мозгу, где они выполняют разные физиологические функции. Более того, некоторые серотониновые рецепторы были найдены в областях, контролируемых другими нейромедиаторами. Это позволяет предположить, что серотонин играет важную роль модулятора других нейросистем. Несомненно, что дальнейшее изучение центральных механизмов серотонинергической системы должно позволить синтезировать препараты, более избирательно воздействующие на различные клинико-патологические состояния. Уже сейчас в список расстройств, при которых оказались эффективны серотонинергические антидепрессанты, входят не только депрессии, но и панические реакции, обсессивно-компульсивные нарушения и другие тревожные и фобические синдромы - булимия, синдром дефицита внимания детей, катаплексия и т.д.

В последнее время отмечается новое усиление интереса к ингибиторам МАО, от применения которых отказались в 70-е годы из-за развития выраженной артериальной гипертензии. Эти реакции связаны с длительным (необратимым) угнетением кишечной МАО типа А, которая в норме инактивирует тирамин, получающийся вследствие переработки некоторых пищевых продуктов и способствующий повышению кровяного давления (см. табл. 4.3). Большинство классических ингибиторов МАО (ипрониазид, ниаламид, фенелзин, транилципромин и др.) недифференцированно и необратимо (восстановление ферментативной активности происходит около двух недель) блокируют как МАО типа А, так и МАО типа Б. Применение избирательных ингибиторов МАО типа А (например, клоргилин) и типа Б (например, депренил, паргилин) показало, что антидепрессивный, симпатомиметический и тираминовый эффекты связаны с ингибированием МАО типа А, ответственной за дезаминирование основных моноаминов, в большей степени норадреналина и серотонина как на центральном, так и на периферическом уровнях. Ингибиторы МАО типа А усиливают действие и накопление серотонина, с чем, вероятно, связана резкая преципитация развития специфических побочных эффектов при сочетанном применении с серотонинергическими

антидепрессантами. МАО типа Б локализуется на периферии и дезаминирует бета-фенилэтиламин, бензиламин и дофамин. Ее угнетение клинически может проявляться в нарушении регуляции артериального давления (преимущественно, в сторону его понижения, например, паргилин является активным гипотензивным средством), расстройствах функции печени и усилении дофаминергических эффектов (антипаркинсоническое действие). В последнее время появились новые препараты (пиразидол, инказан, моклобемид, толоксатон и др.) - обратимые ингибиторы МАО (активность фермента восстанавливается в течение нескольких часов), не вызывающие тираминовых реакций.

Ингибиторы МАО недифференцированно и независимо от дозы усиливают выброс в синаптическую щель всех моноаминов и, следовательно, оказывают активирующее воздействие сразу практически на все нейромедиаторные процессы в периферической и центральной нервных системах. Ингибиторы МАО (как неселективные, так и МАО типа А) при длительном применении обнаруживают почти такие же изменения рецепторной чувствительности, как и трициклические антидепрессанты, снижают плотность и чувствительность бета- и альфа-2-адренорецепторов и серотониновых рецепторов, но не влияют на дофаминовые и мускариновые рецепторы (Murphy R.L. с соавт., 1984). Понятно, что в клинике уменьшение чувствительности, например, альфа-2-адренорецепторов, может вызвать снижение гипотензивного эффекта клонидина (клофелин) (Siever L.J. с соавт., 1982), а бета-рецепторов - изменение эффективности ряда адреномиметиков (изадрин, сальбутамол и др.).

Описанные фармакологические эффекты антидепрессантов на различные моноамины развиваются сразу после введения начальной дозой препарата. При длительном введении антидепрессантов (2-3 недели) нередко развиваются процессы адаптации и могут появиться другие побочные явления. Это происходит, главным образом, вследствие снижения чувствительности и плотности пресинаптических альфа-2- и бета-1-адренорецепторов, некоторого усиления чувствительности постсинаптических альфа-1-адренорецепторов и серотониновых рецепторов, увеличения числа мускариновых рецепторов, а также усиливающегося высвобождения норадреналина и серотонина. Однако, и в этом отношении антидепрессанты проявили неоднородность действия. Так, селективный ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин и блокатор реаптейка дофамина – бупропион не меняют плотность и функциональную активность кортикальных бета-рецепторов (Leonard B.E. с соавт., 1991; Grahame-Smith D.G., 1992).

Современные фармакологические данные позволяют ественно расширить ши представления о природе действия и инических эффектах іепрессантов. Более того, профиль фармакологической тивности во многом определяет и ивидуальный спектр их психотропного, нейротропного и этропного действия, которым нужно оводствоваться при боре того или иного антидепрессанта у кретного больного.

Таким образом, современные фармакологические данные позволяют существенно расширить наши представления о природе действия и клинических эффектах антидепрессантов. Более того, профиль фармакологической активности во многом определяет и индивидуальный спектр их психотропного, нейротропного и соматотропного действия, которым нужно руководствоваться при выборе того или иного антидепрессанта у конкретного больного.

I

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Современный уровень знаний о нейромедиаторных механизмах фармакологического действия различных антидепрессантов делает оправданным попытку создания более патогенетически обоснованной классификации.

Современный уровень знаний о нейромедиаторных механизмах фармакологического действия различных антидепрессантов делает оправданным попытку создания более патогенетически обоснованной классификации (см. табл. 4.4). При этом можно выделить два основных класса соединений с тимоаналептической активностью: 1) блокаторы нейронального (пресинаптического) захвата моноаминов ("ингибиторы мембранного насоса" - Spencer P.S.J., 1977), к ним относятся преимущественно трициклические антидепрессанты, и 2) блокаторы путей метаболического разрушения моноаминсв (ингибиторы моноаминоксидазы).

В первой группе важно различать препараты с преимущественно норадренергическим, серотанинергическим или дофаминергическим влиянием. Первые две нейромедиаторные системы тесно связаны между собой и у некоторых препаратов (например, кломипрамина) трудно вычленить преобладающее влияние, поэтому они относятся к блокаторам смешанного типа. Как правило, это наиболее мощные тимоаналептики. В традиционной группе ингибиторов МАО в последние годы ведущая роль переходит к ингибиторам короткого или обратимого действия, причем избирательно блокирующим МАО типа А.

Третью группу представляют средства прямо стимулирующие рецепторы постсинаптической мембраны. Большинство из них формально не относится к классу антидепрессантов (кроме вилоксазина, бефуралина и, возможно, аминептина), но способны существенно потенцировать их терапевтический эффект или обнаруживают собственные тимоаналептические или психостимулирующие свойства у части депрессивных больных. По преобладанию оказываемого ими влияния на ту или иную нейромедиаторную систему можно выделить норадренергические, серотонинергические, дофаминергические и ГАМК-ергические препараты. Многие из них по структуре являются предшественниками нейромедиаторов (L-триптофан, 5-окситриптофан, L-тирозин, фенилаланин, препараты L-дофы) и, следовательно, прямо увеличивают их содержание в синаптической щели. Другие непосредственно воздействуют на тот или иной вид постсинаптических рецепторов. Например,

сальбутамол (вентолин) и клембутерол (спиропент) избирательно стимулируют бета-адренорецепторы; клонидин (клофелин, гемитон, катапрессан) и идазоксан - альфа-2-рецепторы; ипсапирон, тандоспирон, гепирон, флезиноксан, буспирон - C_{1A} - серотониновые рецепторы; фенфлурамин (пондерал, пондеракс) и Д-фенфлурамин (дексфлурамин, изамерид) - C_2-серотониновые рецепторы; пирибедил, перголид, бромкриптин (парлодель) и роксиндол - $Д_2$-дофаминовые рецепторы. Третьи (большинство симпатомиметических психостимуляторов) одновременно воздействуют на постсинаптические рецепторы и облегчают пресинаптическое высвобождение нейромедиатора (как норадреналина, так и дофамина) из депо. При этом амфетамины (фенамин, метилфенидат и др.) в большей степени стимулируют дофаминергические рецепторы, а сиднонимины (сиднокарб) и ряд других центральных симпатомиметиков (см. табл. 4.4) - нарадренергические.

Особое внимание в последние годы было привлечено к стимуляторам ГАМК-ергической системы. Гаммааминомасляная кислота (ГАМК), как правило, выполняет роль тормозного нейромедиатора в ЦНС. В патогенетических механизмах развития депрессии, по-видимому, имеет значение снижение функциональной активности этой системы (Lloyd F. с соавт., 1989). Длительное применение многих антидепрессантов и ЭСТ в эксперименте у животных увеличивает плотность ГАМК-ергических рецепторов типа Б и уменьшает плотность бета-адренергических рецепторов. У двух ГАМК-ергических агонистов - прогобида (габрен) и фенгабина - было обнаружено тимоаналептическое действие, не уступающее классическим трициклическим антидепрессантам (Bartholini L. с соавт., 1986; Musch B., Garreou G., 1986 и др.), при отсутствии холинолитических побочных эффектов. Известные антидепрессивные свойства антиконвульсантов - карбомазепина (финлепсин, тегретол), окскарбазепина (трилептал) и клоназепама (ривотрил, антелепсин) также свидетельствуют в пользу этой гипотезы. У новой группы эффективных антидепрессантов триазолобензодиазепинового ряда (тимотранквилизаторы), к которым относятся альпразолам (ксанакс) и адиназолам (дерацин), также обнаружен стимулирующий ГАМК-ергическую систему эффект (Lloyd F., Morselli I., 1987). Тимоаналептические свойства проявили и другие транквилизаторы, например, зометапин (Tuason V.B. с соавт., 1980), буспирон (буспар) (Fabre L.F., 1990), отечественный препарат оксилидин (бензоклидин) (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988) и каптодиам (коватин) (Loo H., Zarifian E., 1983).

И, наконец, механизм действия многих клинически апробированных антидепрессантов остается недостаточно ясным. Они составили четвертую группу (см. табл. 4.4). Некоторые из них активно блокируют C_2-серотониновые рецепторы (ритансерин, тразодон, амоксапин, пизотифен, тримипрамин), другие облегчают обратный захват серотонина (тианептин) и, таким образом, оказывают антисеротониновый эффект. Третьи, наряду с этим, обнаруживают норадренергическую активность, причем не только вследствие блокады реаптейка норадреналина, как амоксапин, но и по иным механизмам (блокада пресинаптических альфа-2-адренорецепторов), как миансерин.

Особую группу составляют так называемые "тимонейролептики", которые при применении в небольших дозах могут оказывать растормаживающий или, по некоторым данным, даже тимоаналептический эффект. Как и у типичных нейролептиков, основной механизм их действия заключается в блокировании дофаминергических рецепторов (преимущественно $Д_2$-рецепторов) постсинаптической мембраны. Однако в малых дозах эти препараты могут стимулировать пресинаптические дофаминовые рецепторы (Colonna L., Petit M., 1979) и вызывать растормаживающий в психомоторной сфере эффект. К этой группе стимулирующих тимонейролептиков относятся сульпирид (эглонил, догматил), карпипрамин (празинил, дефектон), клокапрамин (клофектон), отечественный препарат - карбидин, пимозид (ОРАП), метофеназин (френолон), рисперидон, зотепин (лодопин). Рисперидон блокирует также $С_2$-серотониновые рецепторы и обладает антиаутистическими, онтикататоническими и умеренными седативными свойствами, а также, по-видимому, определенным собственно тимоаналептическим действием (по химической структуре препарат близок к антидепрессанту ритансерину).

К другой подгруппе тимонейролептиков относятся препараты с седативным компонентом действия, которые, по представлениям ряда авторов (Kielholz P., 1967; Woggon D., 1986; Crocq L., 1988), обладают некоторой способностью улучшать настроение, особенно при психотических (тревожных или бредовых) формах депрессий: левомепромазин (тизерцин, нозинан), хлорпротиксен (труксал, тарактан), флупентиксол (флуанксол), флуперлапин, локсапин (близок по химической структуре к антидепрессанту амоксапину).

Некоторые исследователи считают, что важное значение в формировании целостного терапевтического эффекта трициклических антидепрессантов имеет их холинолитическое действие (Щелкунов Е.Л., 1966). Отчетливый антидепрессивный эффект был, в частности, обноружен у следующих препаратов, обладающих центральной блокирующей активностью постсинаптических холинергических рецепторов: бипериден (акинетон) (Kasper S. с соавт., 1981); тригексифенидил (ромпаркин, циклодол, паркопан) (Jimersan D.C. с соавт., 1982; Катковников Е.А., 1988), орфенадрин (дисипал, орфен, норфлекс) (Sangster D., 1985), тофенацин (тофацин, эламол) (Wall R., Wright W., 1973).

Отдельную группу составляют также средства, опосредованно стимулирующие нейропередачу через воздействие на опиатные рецепторы (нейропептиды, энкефалины, бета-эндорфины, эндокринные препараты и др.). Так, антидепрессивный эффект был зарегистрирован у синтетических нейропептидов - бупренорфина (Emrich H.M. с соавт. 1982) и дезтирозингаммаэндорфина (Chazot C. с соавт., 1985), у гипоталамических пептидов - тиреотропин-релизинг-гормона (TRH) (Prange A.J. с соавт., 1974 и др.) и его синтетических аналогов - тиролиберинов (либерол, пиладокс) (Булаев В.М. с соавт., 1995 и др.), у каптоприла (капотен) - ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента и энкефалиназы (Deicken R.F., 1986; Cohen B.M., Zubenko G.S., 1988),

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И СРЕДСТВ С ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКИМИ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ

Таблица 4.4

1. Блокаторы пресинаптического захвата моноаминов

А	Б	В	Г
ПРЕИМУЩЕСТВЕННО # НОРАДРЕНАЛИНА (НА)	ПРЕИМУЩЕСТВЕННО # СЕРОТОНИНА (СЕР)	СМЕШАННОГО ТИПА # (НА + СЕР)	ПРЕИМУЩЕСТВЕННО # ДОФАМИНА (ДА)
ДЕЗИПРАМИН	ПАРОКСЕТИН	КЛОМИПРАМИН	НОМИФЕНЗИН♀
МАПРОТИЛИН	ЦИТАЛОПРАМ	АМИТРИПТИЛИН**	ДИКЛОФЕНЗИН
ПРОТРИПТИЛИН	СЕРТРАЛИН	ИМИПРАМИН**	АМИНЕПТИН
АМОКСАПИН	ФЛУОКСЕТИН	МЕЛИТРАЦЕН	БУПРОПИОН
НОРТРИПТИЛИН	ФЛУВОКСАМИН	ВЕНЛАФАКСИН	ТРАЗИУМ ЭЗИЛАТ
ОКСАПРОТИЛИН	ИНДАЛПИН♀	БУТРИПТИЛИН	МИНАПРИН (?)
ЛОФЕПРАМИН	АЛАПРОКЛАТ	ДОКСЕПИН	
ТОМОКСЕТИН	ИФОКСЕТИН	МИДАЛЦИПРАН	
ПИЗОКСЕТИН	ФЕМОКСЕТИН	КЛОВОКСАМИН	
КИНУПРАМИН	МЕДИФОКСАМИН	ДУЛОКСЕТИН	
ДИМЕТАКРИН	ЗИМЕЛИДИН♀		
ДИБЕНЗЕПИН	ТРАЗОДОН		
ДОСУЛЕПИН			
ФТОРАЦИЗИН			
ТАНДАМИН			
ЛОРТАЛАМИН			
БЕНЗОКСАЗОЦИН			

\# препараты по возможности расположены в соответствии с силой их блокирующего влияния;

2. Блокаторы путей метаболического разрушения моноаминов

А		Б	В	Г
НЕОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ		НЕОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ	ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ	ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ
ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ♀		НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ (МАО А И Б)	ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ МАО А	НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ (МАО А И Б)
МАО А	МАО Б			
КЛОРГИЛИН	ПАРГИЛИН	ИПРОНИАЗИД	ПИРАЗИДОЛ	КАРОКСАЗОН
ГАРМИН	ДЕПРЕНИЛ	НИАЛАМИД	МОКЛОБЕМИД	ИНКАЗАН
ГАРМАЛИН		ФЕНЕЛЗИН	ТОЛОКСАТОН	ИНДОПАН
БАЗИНАПРИН		ТРАНИЛЦИПРОМИН	БРОФАРОМИН	СИДНОФЕН
		ИЗОКАРБОКСАЗИД	ТЕТРИНДОЛ	ЦИМОКСАТОН
			БЕФОЛ	
			АМИФЛАМИН	
			БЕФЛОКСАТОН	

♀ не являются антидепрессантами

3. Прямые стимуляторы рецепторов постсинаптической мембраны

А	Б	В	Г
НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ	СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ	ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ	ГАМКЕРГИЧЕСКИЕ
ИОХИМБИН[1]♀	L-ТРИПТОФАН[6]	L-ТИРОЗИН[8]	ПРОГАБИД
ВИЛОКСАЗИН*	5-ОКСИТРИПТОФАН[6]	ЛЕВОДОПА[8] (НАКОМ, МАДОПАР)	ФЕНГАБИН
БЕФУРАЛИН*	ФЕНФЛУРАМИН	ФЕНИЛАЛАНИН[8]	АЛЬПРАЗОЛАМ[7] (?)
КЛОНИДИН[2]	ДЕКСФЕНФЛУРАМИН	ПИРИБЕДИЛ	АДИНАЗОЛАМ[7] (?)
ИДАЗОКСАН[2]	ФЛЕЗИНОКСАН[18]	ПЕРГОЛИД	КЛОНАЗЕПАМ[7] (?)
САЛЬБУТАМОЛ[3]	ИПСАПИРОН[18]	БРОМКРИПТИН	ЗОМЕТАПИН[7]
КЛЕМБУТЕРОЛ[3]	ГЕПИРОН[18]	ФИПЕКСИД	ОКСИЛИДИН[7]
ПРОЛИНТАН	ТАНДОСПИРОН[18]	РОКСИНДОЛ	КАРБАМАЗЕПИН (?)
СИДНОКАРБ (?)	БУСПИРОН (?)[18,7]	АМИНЕПТИН (?)	ОКСКАРБАЗЕПИН (?)
МОДАФИНИЛ[4]		ПИПРАДОЛ[5]	КАПТОДИАМ (?)
АДРАФИНИЛ[4]		АМФЕТАМИНЫ[5]	
		МЕТИЛФЕНИДАТ[5]	

Таблица 4.4 (продолжение)

4. Препараты с недостаточно известным механизмом действия

А

БЛОКАТОРЫ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (АНТАГОНИСТЫ СЕР)

- ЦИПРОГЕПТАДИН
- РИТАНСЕРИН[9]
- МИАНСЕРИН[10*]
- МИРТАЗАПИН[17]
- ТРАЗОДОН (?)
- НЕФАЗАДОН
- ДАНИТРАЦЕН
- АЗАФЕН (?)
- АМОКСАПИН * (?)
- ТРИМИПРАМИН *
- ОПИПРАМОЛ (?)
- ТИАНЕПТИН[11] (?)
- БУСПИРОН[7,18] (?)

Б

ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- ТОФЕНАЦИН
- БИПЕРИДИН
- ТРИГЕКСИФЕНИДИЛ
- ОРФЕНАДРИН

В

ПРЕПАРАТЫ, ОПОСРЕДОВАННО СТИМУЛИРУЮЩИЕ НЕЙРОПЕРЕДАЧУ ЧЕРЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ЭНДОКРИННЫЕ СРЕДСТВА

- БУПРЕНОРФИН
- ДЕЗТИРОЗИН-ГАММА-ЭНДОРФИН
- ТИРЕОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОН (TRH) (?)
- СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТИРОЛИБЕРИНЫ (ЛИБЕРОЛ, ПИЛАДОКСИ ДР.)
- КАПТОПРИЛ
- МЕТИРАПОН[16]
- КЕТОКОНАЗОЛ[16]
- МИФИПРИСТОН[16]
- ЭБИРАТИД
- МЕСТЕРОЛОН (АНДРОГЕНЫ)
- ЭСТРОГЕНЫ (?)
- ОКСИТОЦИН (?)
- ВАЗОПРЕССИН (?)

Г

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ С ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ (НООТРОПЫ)

- S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИН (?)
- МЕФЕКСАМИД
- МЕКЛОФЕНОКСАТ
- ЭКСИФОН
- БИФЕМЕЛАН
- ИНДЕЛОКСАЗИН

Д

БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ (ТИМОНЕЙРОЛЕПТИКИ)

РИСПЕРИДОН[12]

С СЕДАТИВНЫМ КОМПОНЕНТОМ ДЕЙСТВИЯ	СО СТИМУЛИРУЮЩИМ КОМПОНЕНТОМ ДЕЙСТВИЯ
ХЛОРПРОТИКСЕН	СУЛЬПИРИД
ЛЕВОМЕПРОМАЗИН	КАРПИПРАМИН
ФЛУПЕНТИКСОЛ	КАРБИДИН
ЛОКСАПИН	КЛОКАПРАМИН
ФЛУПЕРЛАПИН	МЕТОФЕНАЗИН
	ПИМОЗИД

Е

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕ ИЗВЕСТЕН

- МИНАПРИН[13]
- ИПРИНДОЛ
- МЕТАПРАМИН *
- БИНЕДАЛПИН
- РОЛИПРАМ[14*]
- ЦЕФЕДРИН[9*]
- S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИН[15]
- СОЛИ ЛИТИЯ[15]
- БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (ВЕРАПАМИЛ, ДИЛТИАЗЕМ И ДР.)[15]

---

* несмотря на другой или поливалентный механизм действия, препарат в целом можно отнести также к группе норадренергических антидепрессантов;

** в механизмах действия этих препаратов большую роль играет норадренергический эффект их активных метаболитов - нортриптилина и дезипрамина, поэтому их можно также отнести к первой группе;

? препарат изъят из обращения;

? данные по механизму действия противоречивы (можно отнести к данной группе препаратов условно);

1 блокирует пресинаптические α_2-адренорецепторы;

2 стимулирует постсинаптические α_2-адренорецепторы;

3 β-адренорецепторы;

4 α_1-адренорецепторы;

5 стимулируют также норадренергические рецепторы, высвобождают ДА и НА из депо и являются обратимыми ингибиторами МАО типа А;

6 предшественники СЕР;

7 "тимотранквилизаторы";

8 предшественники ДА;

9 высвобождает также НА из депо;

10 блокирует также пресинаптические α_2 адренорецепторы;

11 облегчает также реаптейк СЕР;

12 блокирует также серотониновые рецепторы;

13 стимулирует серотониновую и дофаминовую системы;

14 ингибитор ЦАМФ-фосфодиэстеразы;

15 модуляторы проницаемости клеточной мембраны;

16 антагонисты глюкокортикоидных рецепторов;

17 блокирует пре- и постсинаптические рецепторы, а также C_2 и C_3 серотониновые рецепторы, обладает смешанным норадренергическим и серотонинергическим действием;

18 антагонисты C_{1A} серотониновых рецепторов.

антагонистов глюкокортикоидных рецепторов - кетоконазола и мифипристона (Wolkowits O.M. с соавт., 1993; Murphy D.L. с соавт., 1993), у синтетического андрогена - местеролона (Vogel W. с соавт., 1985), эстрогенов (Klaiber E.L. с соавт., 1979), окситоцина и вазопрессина (Gold P.W. с соавт., 1979; Тихомиров С.М., 1985) и у некоторых других препаратов (см. табл. 4.4).

Предложенная классификация наглядно показывает, насколько богат современный арсенал тимоаналептических средств, позволяющий достаточно избирательно воздействовать на ту или иную сторону биохимического патогенеза депрессии.

Механизм действия многих других средств с доказанной тимоаналептической активностью остается совсем малопонятным (см. табл. 4.4). К ним, например, относится S-аденозилметионин (гептрал) - естественный кофермент реакций трансметилирования, основной донор метильных групп в организме (Baldressarini R.J., 1987; Carney S. с соавт., 1989 и др.). Реакции метилирования, в частности, участвуют в процессе активации постсинаптических рецепторов при их взаимодействии с моноаминовыми нейромедиаторами (Hirata F., Axelrod J., 1978). Этот препарат обладает способностью стимулировать нейрометаболические процессы в организме и примыкает также к группе ноотропов. Среди них определенными психостимулирующими и тимоаналептическими свойствами обладают мефексамид (тимодин, пернейрон) (Strasser H. с соавт., 1976), меклофенаксат (ацефен) и некоторые другие препараты (см. табл. 4.4).

Предложенная классификация наглядно показывает, насколько богат современный арсенал тимоаналептических средств, позволяющий достаточно избирательно воздействовать на ту или иную сторону биохимического патогенеза депрессии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Несмотря на почти 40-летнюю историю применения антидепрессантов и резкое увеличение их числа, клиническая практика показывает, что у 30 - 40% депрессивных больных эффект терапии недостаточен или неустойчив.

Неоднократно предпринимались попытки выделения анамнестических, психопотологических и биологических предикторов эффективности различной тимоаналептический терапии, однако были получены весьма противоречивые результаты.

Наиболее важным критерием успешной тимоаналетической терапии остается правильная клиническая диагностика.

Наиболее важным критерием успешной тимоаналетической терапии остается правильная клиническая диагностика. Этот тезис наглядно демонстрирует несколько модифицированная нами известная схема Кильгольца (Kielholz P.,1965) (см. рис. 4.2), из которой следует, что в биологической терапии нуждаются прежде всего эндогенные депрессии с униполярным и биполярным течением в рамках маниакально-депрессивного психоза. При депрессивных состояниях, развивающихся при шизоаффективном психозе и шизофрении, ее эффективность также достаточно велика, однако у большинства больных антидепрессанты необходимо комбинировать с нейролептиками. Соматогенные депрессии (как органические, так и симтоматические) требуют проведения патогенетической соматической терапии и лишь во вторую очередь симптоматической психофармакотерапии. Дистимические расстройства и ситуационные (реактивные) депрессии невротического уровня достаточно хорошо лечатся как антидепрессонтами и транквилизаторами, так и определенными видами психотерапии. Другими словами, несмотря на возможное феноменологическое и синдромальное сходство (например, легкой эндогенной, невротической, реактивной и эндореактивной депрессий), терапевтические подходы к ним совершенно различные и определяются их нозологическими рамками, которые, в частности, подразумевают выявление основного патогенетического механизма развития депрессии.

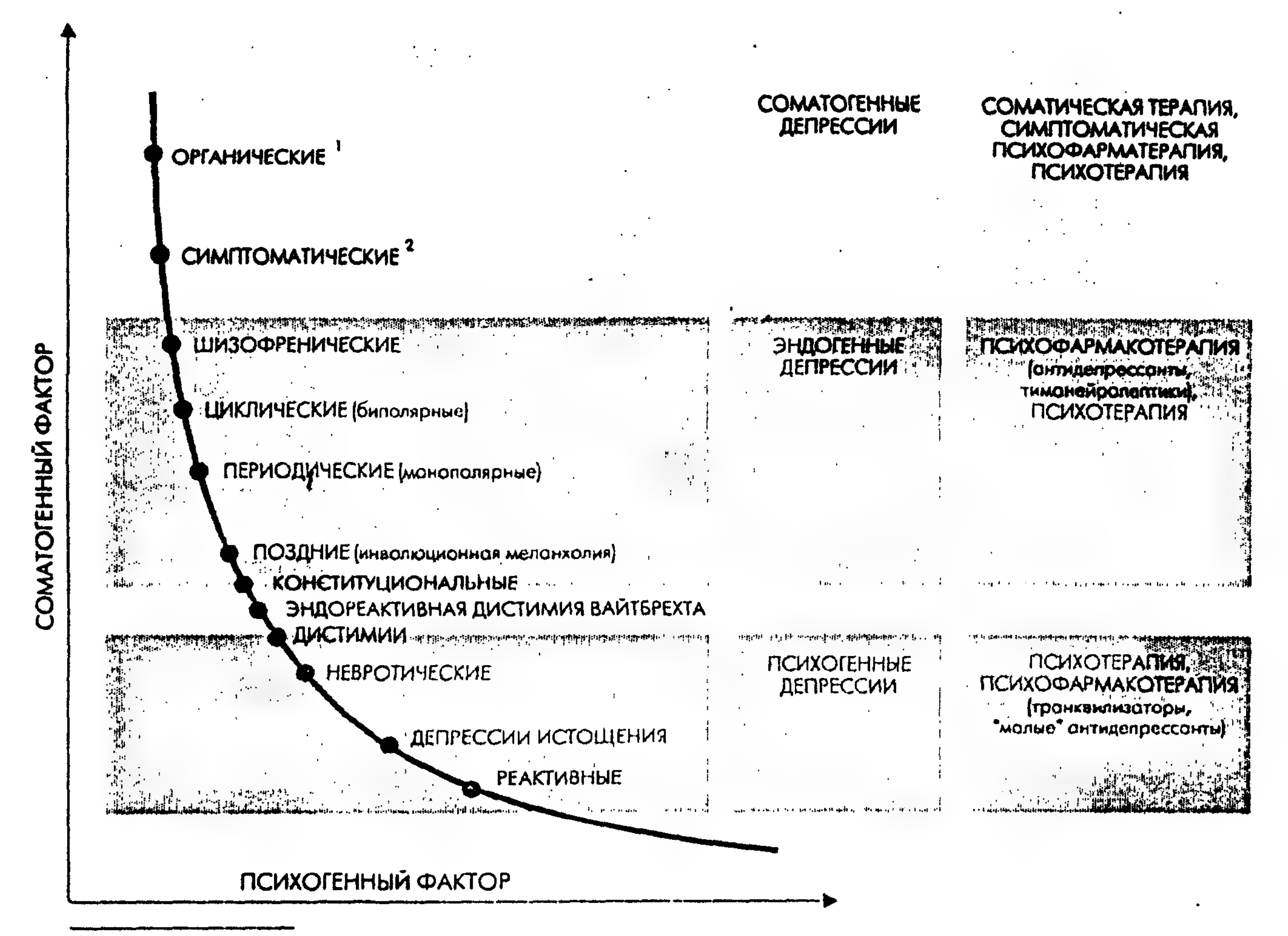
Любая депрессия является крайне сложным психосоматическим феноменом, опосредованным своеобразием личности больного и нуждающимся в одновременном проведении фармакотерапии, психотерапии и соматического лечения.

Вместе тем, всегда нужно иметь ввиду, что любая депрессия является крайне сложным психосоматическим феноменом, опосредованным своеобразием личности больного и нуждающимся в одновременном проведении фармакотерапии, психотеропии и сомотического лечения.

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

(Kielholz P., 1965)

Рисунок 4.2



[1] сенильные, атеросклеротические, посттравмические, эпилептические, олигофренические и др.

[2] постинфекционные, гемодинамические, эндокринные, токсические и др.

Сравнительное изучение спектров психотропной активности антидепрессантов показывает, что они различаются прежде всего по способности воздействовать на большую или меньшую глубину витально измененного аффекта, т. е. на депрессии "психотического" или "невротического" уровня.

Сравнительное изучение спектров психотропной активности антидепрессантов показывает, что они различаются прежде всего по способности воздействовать на большую или меньшую ***глубину витально измененного аффекта***, т. е. на депрессии "психотического" или "невротического" уровня. Такие классические антидепрессанты, как кломипрамин, имипрамин, амитриптилин адресуются в большей степени к яркому витальному аффекту в рамках эндогенной депрессии и поэтому иногда называются "большими". Препараты типа азафена, дезипрамина, трансамина, миансерина, тразодона, цефедрина, вилоксазина более эффективны при депрессиях с менее глубоким аффектом (невротические, реактивные, соматогенные, на почве сосудистых поражений головного мозга и др.) и условно могут быть отнесены к "малым" антидепрессантам. В зависимости от глубины и нозологической принадлежности депрессии часто меняется уровень эффективных дозировок и продолжительность терапии.

При тяжелых стационарных депрессиях следует прибегать прежде всего к "большим" антидепрессантам, обладающим сильным собственно тимоаналептическим действием и пригодным для парентерального введения (кломипрамин, амитриптилин, имипрамин, мапротилин).

На синдромальном уровне, по-прежнему, актуален тезис Кильгольца о применении антидепрессантов с седативными и анксиолитическими свойствами при тревожных депрессиях и со стимулирующим действием - при заторможенных фармах.

На ***синдромальном уровне***, по-прежнему, актуален тезис Кильгольца о применении антидепрессантов с седативными и анксиолитическими свойствами при тревожных депрессиях и со стимулирующим (активирующим) действием - при заторможенных (апато-анергических) формах (см. рис. 4.3). Несоблюдение этого элементарного принципа может существенно снизить эффективность тимоаналептической терапии и даже привести к утяжелению состояния. Например, применение стимулирующих антидепрессантов при сложных тревожно-бредовых синдромах или тревожных депрессиях может вызвать обострение психотической симптоматики, усилить тревогу, страх, психомоторную ажитацию, нарушение сна.

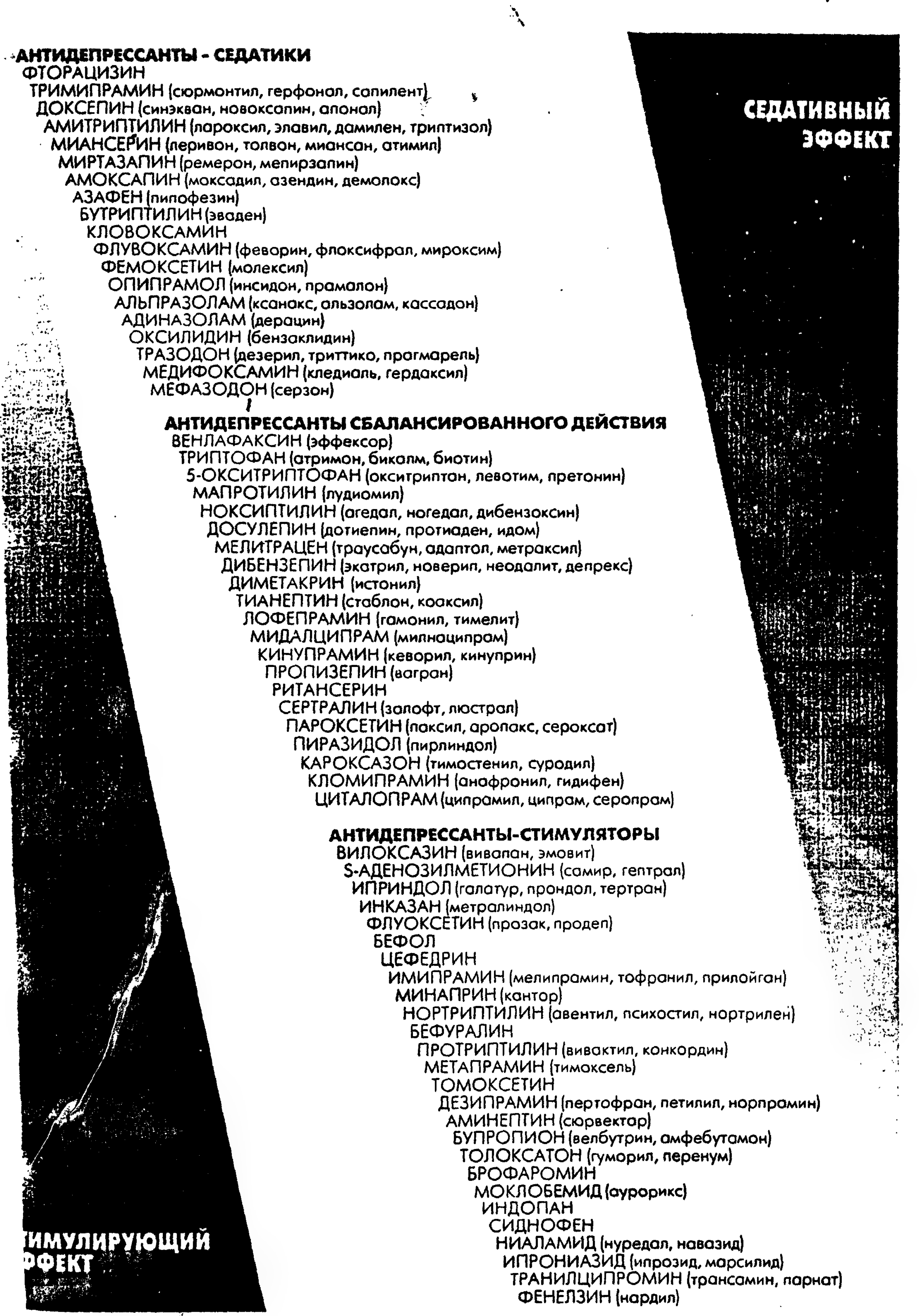
К группе ***антидепрессантов-седатиков*** относятся амитриптилин (элавил, дамилен, триптизол), доксепин (синэкван), миансерин (леривон, миансан, толвон), тримипрамин (герфонал, сюрмонтил), азафен, амоксапин (моксадил), бутриптилин (эваден), опипрамол (инсидон), фторацизин, тразодон (триттико) и др., к группе ***антидепрессантов-стимуляторов*** - ингибиторы МАО, включая моклобемид (аурорикс), дезипрамин (пертофран, петилил), вилоксазин (вивалан, эмовит), нортриптилин (авентил), цефедрин, имипрамин (имизин, мелипрамин), инказан, бупропион, аминептин (сюрвектор), флуоксетин (прозак) и др.

Выделяют и промежуточную группу препаратов с более широким, поливалентным или ***сбалансированным спектром действия***, которые характеризуются тропизмом как к тревожным, так и к заторможенным формам депрессий. К ним относятся мапротилин (лудиомил), пиразидол, дибензепин (новерил), мелитрацен (траусабун), кломипрамин (анафранил), тианептин (коаксил, стаблон), кароксазон, досулепин (протиаден), ноксиптилин (агедал). Эти антидепрессанты наиболее эффективны при размытых, недостаточно четко оформленных или полиморфных депрессивных синдромах, а также при неустойчивых состояниях с колебаниями глубины и структурных особенностей аффекта.

Указанная классификация не учитывает, однако, силу тимоаналептического действия препаратов и не разделяет седативный и анксиолитический эффекты. Вместе с тем, многие современные антидепрессанты (например, селективные ингибиторы реаптейка серотонина) практически лишены собственно седативных свойств (включая сомнолентный эффект), но обладают сильным анксиолитическим действием. В последние годы у ряда препаратов со стимулирующим действием (ингибиторы МАО, кломипрамин) была выявлена способность редуцировать фобические расстройства; у еще более узкой подгруппы препаратов (кломипрамин, серотонинергические антидепрессанты) обнаружен отчетливый антиобсессивный эффект. Причем эти свойства не связаны прямо с основным тимоаналептическим эффектом. Более того, у некоторых средств выявляются переходные или смешанные свойства, свойственные как антидепрессантам, так и другим классам психотропных средств - нейролептикам, транквилизаторам, ноотропам и т. д.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Рисунок 4.3



Эффективность тимоаналептической терапии тем выше, чем более мономорфна структура депрессии, т. е. чем ярче, интенсивнее аффект и чем ближе он по своей феноменологии к типичному циркадно-витальному варианту. Привнесение симптоматики других психопатологических регистров и обусловленный этим полиморфизм состояния снижают терапевтический эффект антидепрессантов.

(см. рис. 4.5). Поэтому полностью особенности клинической эффективности того или иного препарата могут быть учтены только в индивидуальных спектрах психотропного действия, которые будут рассморены ниже.

Эффективность тимоаналептической терапии тем выше, чем более мономорфна структура депрессии, т. е. чем ярче, интенсивнее аффект и чем ближе он по своей феноменологии к типичному циркадно-витальному или меланхолическому варианту эндогенной депрессии в рамках циклотимии или маниакально-депрессивного психоза. Положительный результат в этих случаях достигается у 60-80% больных, в то время как эффект плацебо составляет 30-40%. Вероятность благоприятного прогноза еще более повышается при биполярном течении заболевания. При этом, как правило, происходит целостная гармоничная редукция симптоматики и становление полноценной и стабильной ремиссии.

Привнесение симптоматики других психопатологических регистров (неврозо- и психопатоподобного, бредового, экзогенно-органического, процессуальных нарушений и т.д.) и обусловленный этим полиморфизм состояния снижают терапевтический эффект антидепрессантов. При этом чаще наблюдаются неровномерная редукция состояния и формирование затяжной резидуальной симптоматики.

Тщательный психопатологический анализ структуры депрессивного синдрома с выделением ведущего аффекта (тоски, тревоги, апатии) или другой стержневой симптоматики (деперсонализационной, обсессивно-фобической, ипохондрической, сомато-вегетативной, параноидной, астенической, агрипнической и т.д.) позволяет еще более тонко подобрать схему терапии в соответствии с его особенностями и избирательностью психотропного действия антидепрессанта.

Тщательный психопатологический анализ структуры депрессивного синдрома с выделением ведущего аффекта (тоски, тревоги, апатии) или другой стержневой симптоматики (деперсонализационной, обсессивна-фобической, ипохондрической, сомато-вегетативной, параноидной, астенической, агрипнической и т.д.) позволяет еще более тонко подобрать схему терапии в соответствии с его особенностями и избирательностью психотропного действия антидепрессанта.

Так, например, при ***астено-депрессивных состояниях*** с отчетливой сомато-неврологической симптоматикой, показано применение сбалансировонных антидепрессантов с некоторым преобладанием стимулирующих и вегетостабилизирующих свойств типа пиразидола, моклобемида, мапротилина; хороший эффект оказывает также препарат с умеренным седативным эффектом - миансерин. При выраженной бессоннице необходимо на ночь назначать антидепрессанты с более сильным седативным и гипнотическим действием (амитриптилин, доксепин, тримипрамин). При анестетических депрессиях наилучший эффект оказывают кломипрамин и мапротилин, а при преобладании обсессивно-фобической симптоматики - кломипромин и другие антидепрессанты с преимущественным влиянием на серотонинергическую систему.

Психотические депрессии, различные ***депрессивно-бредовые и депрессивно-параноидные состояния*** требуют назначения мощных тимоаналептиков, лучше с седативными свойствами (амитриптилин, кломипрамин, амоксапин) в сочетании с нейролептиками. При депрессиях с элементами смешанного аффекта в схему терапии нужно вводить литий или карбамазепин и применять антидепрессанты, которые реже вызывают инверсию фазы - атипичные трициклические (лофепрамин) и тетрациклические (миансерин) антидепрессанты, серотонинергические препараты, бупропион. Ингибиторы МАО и серотонинергические антидепрессанты лучше помогают при

атипичных депрессиях, характеризующихся дистимическим оттенком настроения, преобладанием тревожных, в том числе панических расстройств, соматоформной, ипохондрической и обсессивно-фобической симптоматики, а также нарушениями в сфере влечений, в частности, булимией.

Более тонкую диагностику для адекватного выбора следует проводить при ***тревожных депрессиях.*** При этом важно дифференцировать психотическую или невротическую тревогу, имеющую самостоятельное значение, питающую, например, обсессивно-фобическую симптоматику или панические атаки, и депрессивный тревожный аффект, который часто скрывает за собой тоску и другие более глубокие проявления гипотимии. В первом случае необходимо назначение кломипрамина или серотонинергических антидепрессантов, а также бензодиазепиновых транквилизаторов (лучше альпразолам), во втором - мощных тимоаналептиков с седативным компонентом действия (амитриптилин, тримипрамин, доксепин).

Важную роль в выборе терапии играет актуальность ***суицидальных мыслей***. В случае их наличия, помимо госпитализации и осуществления тщательного надзора за больным, желательно назначить интенсивную тимоаналептическую терапию (высокие дозы, парентеральное введение) антидепрессантами-седатиками, поскольку стимулирующие препараты, активизируя прежде всего психомоторную сферу, могут способствовать реализации суицидальных тенденций. В некоторых исследованиях показано, что серотонинергические антидепрессанты в процессе терапии более полно редуцируют суицидальные мысли, чем классические препараты (Muijen M.D. с соавт., 1988; Montgomery S.A., 1988).

Одним из наиболее надежных указаний на благоприятный исход лечения могут служить ранняя положительная реакция на применение антидепрессанта или его эффективность в предшествующих обострениях.

Одним из наиболее надежных указаний на благоприятный исход лечения могут служить ранняя положительная реакция на применение антидепрессанта или его эффективность в предшествующих обострениях. Несмотря на широко распространенное мнение, что действие антидепрессантов развивается только к концу 2-й-3-й недели лечения, в некоторых случаях заметное клиническое улучшение наступает уже в первую неделю терапии. Первыми признаками его служат нормализация сна, улучшение аппетита, стабилизация веса тела и усиление полового влечения. Особенно часто такое улучшение наблюдается при применении новых антидепрессантов или при быстром темпе наращивания доз до уровня адекватных.

При применении препаратов со стимулирующими свойствами сначала происходит активация психомоторной сферы, уменьшение выраженности апато-анергической и астенической симптоматики. При этом у некоторых больных могут появиться непоседливость, раздражительность, нарушение засыпания, тревожные опасения и другие признаки ажитации. Воздействие на собственно тимический компонент депрессии несколько отставленно по времени, что является основной причиной повышения сиуцидоопасности на ранних стадиях тимоанолептической терапии. Не секрет, что именно психомоторная заторможенность часто препятствует развитию суицидальных тенденций.

При применении антидепрессантов с седативными свойствами в первую очередь обнаруживается их неспецифический седативный эффект в виде снижения уровня тревожности, эмоциональной насыщенности переживаний, улучшения сна. С течением времени (обычно через 1-2 недели терапии) этот эффект истощается и уступает место собственно анксиолитическому и тимоаналептическому действию.

Еще одним ориентиром благоприятного прогноза может служить эффективность антидепрессанта в предшествующих обострениях. При этом вероятность достижения положительного эффекта повышается при повторном применении препарата той же химической структуры или биохимической направленности действия (Ananth J., 1978; Koscis J., 1990 и др.). Вместе с тем, психопатологическая картина каждого нового эпизода может несколько отличаться от предшествующего, что, конечно, требует применения иного, более адекватного терапевтического подхода.

При изучении различных групп препаратов было показано, что ингибиторы МАО более, чем трициклические антидепрессанты эффективны при, так называемых, "атипичных депрессиях", под которыми понимают длительно существующие своеобразные тревожные состояния, сопровождающиеся сомато-вегетативными и неврозоподобными расстройствами, а типичные симптомы меланхолической депрессии отсутствуют.

В многочисленных прогностических исследованиях среди других клинических предикторов успешной тимоаналептической терапии были установлены быстрое (острое) начало депрессии, отсутствие реактивной провокации, анорексия и снижение веса тела, ранние пробуждения и интрасомническая бессонница, сенситивные черты преморбидной личности, наследственная предрасположенность к положительному эффекту антидепрессанта данной химической группы и др. Они относятся преимущественно к действию ***трициклических антидепрессантов***. О недостаточной их эффективности могут свидетельствовать неврологическая (дистимическая) и, особенно ипохондрическая, симптоматика, истерические личностные черты, бредовые расстройства, высокая частота обострений заболевания. Имеются данные о влиянии на эффективность тимоаналептической терапии таких факторов, как возраст, пол, семейное положение, этническое происхождение, диета, соматическое состояние на момент терапии, а также различных других неспецифических факторов.

При изучении различных групп препаратов было показано, что ***ингибиторы МАО*** более, чем трициклические антидепрессанты эффективны при так называемых ***атипичных депрессиях***, под которыми понимают длительно существующие своеобразные тревожные состояния, сопровождающиеся сомато-вегетативными и неврозоподобными (преимущественно обсессивно-фобическими) расстройствами, а типичные симптомы меланхолической депрессии отсутствуют (Robinson D.S. с соавт., 1978; Zisook B. с соавт., 1985; Liebowitz M.R. с соавт., 1988 и др.). У таких больных нередко наблюдаются повышенный аппетит, вплоть до гиперфагии, увеличение веса тела, гиперсомния, ситуационно мотивированный характер настроения и его дисфорический оттенок, общая слабость, вялость, повышенная чувствительность к ситуациям фрустрации и обратный характер суточных колебаний настроения (к вечеру состояние хуже, чем утром).

Более узкая подгруппа больных атипичной депрессией была обозначена как "истероидная дисфагия" (Akiskal H.S., 1989). Чаще всего она наблюдается у женщин с истерическими чертами личности. Депрессивное состояние начинается, как правило, с потерей романтической привязанности и

В отличие от трициклических антидепрессантов селективные серотонинергические препараты больше адресуются к широкому кругу депрессивных состояний невротического уровня. Они обладают большей широтой спектра психотропного действия при меньшем числе вызываемых побочных эффектов.

характеризуется повышенной сонливостью, перееданием (в том числе сладостей), повышенным весом тела и лобильностного настроения, которое временно улучшается при проявлении внимания к жалобам больной.

Применение ингибиторов МАО также оказалось достаточно результативным при наличии в структуре депрессии дистимического или дисфорического компонентов, фобий, реакций паники, психопатоподобных нарушений, а также в рамках биполярного аффективного психоза, хотя у таких больных достаточно часто (в 30-40%) развивается инверсия фазы (Pickar D. с соавт., 1982; Brotman S. с соавт., 1987; Himmelhoch M. с соавт., 1991).

В отличие от трициклических антидепрессантов ***селективные серотонинергические препараты*** больше адресуются к широкому кругу депрессивных состояний невротического уровня. Они обладают большей широтой спектра психотропного действия при меньшем числе вызываемых побочных эффектов. Ядерные варианты меланхолического синдрома эндогенной депрессии с типичной циркадно-витальной симптоматикой, тяжелые (психотические) депрессии и депрессивно-бредовые состояния хуже реагируют на терапию избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам). Напротив, депрессивные состояния с обсессивно-фобической, ипохондрической, деперсонализационной и тревожной симптоматикой невротического уровня (особенно, если она коррелирует с премобридными личностными четрами) лечатся достаточно успешно. У таких больных нередко наблюдаются нарушения цикла сон-бодрствование (трудности при засыпании, сонливость днем), а в ремиссиях - резидуальная депрессивная симптоматика (часто дистимического характера). Здесь серотонинергические препараты не уступают по общей эффективности хорошо зарекомендовавшим себя в этих случаях атипичным антидепрессантам и ингибиторам МАО. Более того, они нередко оказываются эффективными в резистентных к трициклическим антидепрессантам или ингибиторам МАО случаях. Помимо депрессий с атипичной симптоматикой, была показана высокая эффективность серотонинергических антидепрессантов при тревожных и обсессивно-компульсивных расстройствах в чистом виде или коморбидных с депрессией (Den Boer J. с соавт., 1987; Modigh K., 1987; Kasper S. с соавт., 1992 и др.).

Относительно новым показанием к применению ряда антидепрессантов является, так называемое, паническое расстройство, под которым понимается пароксизмально возникающая тревога с симптоматикой вегето-диэнцефального криза (сердцебиение, тахикардия, одышка, тремор, усиленное потоотделение и т.д.), сопровождающаяся страхом смерти, безумия или агорафобией.

Относительно новым показанием к применению ряда антидепрессантов является, так называемое, ***паническое расстройство***, под которым понимается пароксизмально возникающая тревога с симптоматикой вегето-диэнцефального криза (сердцебиение, тахикардия, одышка, тремор, усиленное потоотделение и т.д.), сопровождающаяся страхом смерти, безумия или агорафобией. Наиболее эффективными препаратами при этих состояниях оказались имипрамин (мелипрамин), кломипрамин (анафранил), некоторые селективные серотонинергические антидепрессанты - флуоксетин (прозак) и флувоксамин (флоксифрал, феварин), сертралин (золофт), ингибиторы МАО - фенелзин (нардил) и моклобемид (аурорикс), а также бензодиазепиновый препарат, относимый в последнее время к группе атипичных антидепрессантов - альпразолам (ксанакс). Интересно, что другие новые антидепрессанты (например, тразодон и

Доказана эффективность антидепрессантов и при различных других психических и соматических нарушениях (обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия, у больных алкоголизмом, соматизированные и соматоформные расстройства, включая хронические болевые синдромы и т.д.).

В соответствии с данными ВОЗ от 3 до 6% населения земли страдают депрессиями и только 20% из них ищут медицинской помощи. 60-80% депрессий не попадают в поле зрения психиатра и лечатся интернистами. При этом более половины больных не осознают, что страдают каким-либо психическим расстройством, и предъявляют только соматические жалобы.

бупропион) при панических атаках были малоэффективны (Charney D.S. с соавт., 1987; Tesar G.E. с соавт., 1987 и др.).

Седативные антидепрессанты неплохо помогают при тревожных синдромах различной этиологии, а стимулирующие - при астенических состояниях, хотя в большинстве случаев при применении трициклических антидепрессантов речь идет о временном симптоматическом действии.

Доказана эффективность антидепрессантов и при различных других психических и соматических нарушениях (обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия, у больных алкоголизмом, соматизированные и соматоформные расстройства, включая хронические болевые синдромы и т.д.). Обзор этих робот был дан нами ранее (Мосолов С.Н., 1995).

Завершая рассмотрение клинических показаний к применению онтидепрессонтов, следует зометить, что депрессия, тревога и сопутствующие им сомато-вегетативные симптомы, являются едва ли не самыми частыми психическими нарушениями, встречающимися в общемедицинской практике. В соответствии с данными ВОЗ от 3 до 6% населения земли страдают депрессиями и только 20% из них ищут медицинской помощи. 60-80% депрессий не попадают в поле зрения психиатра и лечатся интернистами (Costa e Silvo J.-A., 1993). При этом более половины больных не осознают, что страдают каким-либо психическим расстройством, и предъявляют только соматические жалобы. Такие больные часто отказываются обсуждать с врачом свои душевные переживания, расценивая их как проявления слабости характера или как следствие своих жизненных проблем.

Нужно уметь отличить депрессию как психическое заболевание от обычной психологической человеческой реакции. Наиболее часто в общей практике встречаются такие симптомы депрессии, как нарушения сна (чаще ранние пробуждения), усталость (снижение активности), сужение круга интересов, пониженная самооценка, ухудшение способности к концентрации внимания, чувство безнадежности, бесперспективности (пессимистическое восприятие окрущающего), суточные колебания настроения или активности (утром обычно состояние хуже, чем вечером), различные болевые ощущения, снижение полового влечения и неспособность испытывать удовольствие от обычных (бытовых) радостей. Собственно настроение может быть не столько подавленным, сколько раздраженным, апатичным или тревожным. Многие пациенты не могут четко описать свои переживания (алекситимия). У некоторых больных депрессия может проявляться только некупирующимися обычной терапией соматическими симптомами. Хронические заболевания с неясной этиологией и периодическими аутохтонными обострениями всегда должны настораживаь врачо в плане диагноза соматизированной или маскированной депрессии. Вместе с тем, нужно помнить, что депрессия часто сопутствует другим психическим и соматическим заболеваниям (например, хроническому алкоголизму) и осложняет их прогноз.

Другими частыми показаниями к применению антидепрессантов являются тревожные, тревожно-фобические и невротическе расстройства, в том числе панические атаки,

агорафобия, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, неврастения, расстройства приема пищи (нервная анорексия и булимия), импульсивное поведение, нарушения сна (например, нарколепсия), половые дисфункции и т.д. Все эти состояния также, в основном, наблюдаются терапевтами и при правильной диагностике хорошо лечатся современными антидепрессантами. Особенно эффективны при них препараты с серотонинпозитивным механизмом действия.

Кроме клинических, эффективность тимоаналептической терапии в существенной мере зависит от ряда иологических факторов, таких как генетически детерминированная активность метаболических ферментов (в частности, различных подтипов цитохромов Р450), :пределяющих характер и скорость инактивации препарата в организме, азличия в реактивности, особенности нейромедиаторного и нейрогуморального обменов и т.д.

Кроме клинических, эффективность тимоаналептической терапии в существенной мере зависит от ряда биологических факторов, таких как генетически детерминированная активность метаболических ферментов (в частности, различных подтипов цитохромов Р450), определяющих характер и скорость инактивации препарата в организме, различия в реактивности, особенности нейромедиаторного и нейрогуморального обменов и т.д.

К настоящему времени обнаружено несколько ***биологических предикторов*** терапевтической эффективности антидепрессантов. Однако, определение большинства из них недоступно в условиях наших психиатрических больниц из-за отсутствия необходимого оборудования.

Среди наиболее простых можно отметить ***амфетаминовый и дексаметазоновый тесты*** (Caroll B.J., Mendels J., 1976; Brown W.A. с соавт., 1980, Нуллер Ю.Л. с соавт., 1986 и др.). В первом случае, если при введении 10 мг Д-амфетамина наблюдается немедленное кратковременное улучшение состояния, можно рассчитывать на положительный эффект трициклических антидепрессантов с преимущественным действием на норадренергическую систему. Во втором случае, отсутствие нормальной реакции подавления (т. е. при содержании кортизола в плазме крови более 50 нг/мл на следующий день после вечернего введения 1 мг дексаметазона) в 50-60% случаев свидетельствует о диагнозе меланхолического варианта эндогенной депрессии и положительном эффекте норадренергических антидепрессантов.

В биологической диагностике депрессии и прогностической оценке действия антидепрессантов применяются и другие, более сложные нейроэндокринные и гематологические пробы, такие как тест подавления тиреотропного гормона в ответ на введение тиреотропин-релизинг-фактора (Loosen P.J., Prange A.J., 1980), уменьшение реакции гормона роста на введение клонидина (Checkley J., 1980), скорость агрегации тромбоцитов (Kafka D. с соавт., 1980), определение уровня активности МАО в тромбоцитах (Mann J.J. с соавт., 1982) и другие методы. S.Kasper, A. Vieira (1989) считают, что отсутствие пролактиновой реакции при введении Д-фенфлурамина может свидетельствовать о положительном эффекте флувоксамина и, по-видимому, других серотонинергических антидепрессантов.

Многие исследователи объясняют терапевтическую вариабельность реакций неоднородностью нейробиохимических механизмов развития депрессий. Относительно низкая концентрация продуктов метаболизма норадреналина - 3-метокси-4-оксифенилэтиленгликоля (МОФГ) в моче, и серотонина - 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) в спинно-мозговой

жидкости могут также служить показателями положительного эффекта имипрамина, дезипрамина и мапротилина, т.е. норадренергических антидепрессантов. Высокие уровни этих веществ, напротив, могут указывать на более благоприятный исход при применении кломипрамина и серотонинергических антидепрессантов (Beckmann H., Goodwin F.K., 1975; Baldessarini R.J., 1989 и др.). Вместе с тем, четкой связи между содержанием продуктов метаболизма моноаминовых нейромедиаторов в биологических жидкостях организма и терапевтическим эффектом отдельных антидепрессантов найдено не было (Potter W.Z., 1991 и др.).

Полисомнографическое обнаружение ранней нормализации ЭЭГ-картины (прежде всего удлинение латентного периода парадоксальной фазы сна более 70 минут) также позволяет в ряде случаев быстро предсказать клинической эффект тимоаналептической терапии (Kupfer D.J. с соавт., 1981 и др.).

Хотя полученные в фармакокинетических исследованиях данные носят весьма противоречивый характер, на их основании можно сделать несколько существенных, с практической точки зрения, замечаний.

Хотя полученные в ***фармакокинетических исследованиях*** данные носят весьма противоречивый характер, на их основании можно сделать несколько существенных, с практической точки зрения, замечаний. При пероральном приеме трициклические антидепрессанты быстро всасываются и распределяются по всему организму. Около 50% введенной дозы элиминируется в среднем за двое суток, преимущественно с мочой, остальная часть связывается с белками крови и полностью утилизируется лишь через 2 недели. Активной является только свободно-циркулирующая часть препарата.

Большинство как трициклических, так и серотонинергических антидепрессантов метаболизируется путем гидроксилирования ферментами печени, системой цитохрома P450IID6, активность которого может индивидуально варьировать вследствие генетического полиморфизма, чем, отчасти, определяется и эффективность терапии.

Большинство как трициклических, так и серотонинергических антидепрессантов метаболизируется путем гидроксилирования ферментами печени, системой цитохрома P450IID6, активность которого может индивидуально варьировать вследствие генетического полиморфизма, чем, отчасти, определяется и эффективность терапии. У 7-8% белого населения отмечается крайне низкая активность этого семейства цитохрома P450, что может привести к токсическим реакциям.

Многие метаболиты играют важную роль (подчас большую, чем основной препарат) в формировании терапевтического эффекта.

Многие метаболиты играют важную роль (подчас большую, чем основной препарат) в формировании терапевтического эффекта. Например, дезипрамин определяет существенно более сильное норадренергическое влияние препарата в клинике, чем в эксперименте. Норфлуоксетин в равной степени с флуоксетином блокирует реаптейк серотонина, но имеет существенно больший период полувыведения и во многом определяет характер побочных явлений, а также эффективность терапии (у больных с высоким уровнем норфлуоксетина в плазме крови наблюдались более плохие результаты лечения) (Altamura A.C. с соавт., 1994). N-дезметилциталопрам значительно активнее по сравнению с материнским препаратом в отношении блокады реаптейка норадреналина.

Для некоторых трициклических антидепрессантов (наиболее хорошо документировано для нортриптилина и бупропиона) имеется "терапевтическое окно" концентраций, при которых развивается клинический эффект (Asberg M. с соавт., 1971; Goodnick P., 1992). Поэтому применение слишком больших или малых доз в этих случаях неэффективно. Многие трициклические

СОВРЕМЕННЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ. ИНТЕРВАЛ СУТОЧНЫХ ДОЗ И ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Таблица 4.5

ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ	ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ	ДОЗЫ И ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ МГ/СУТ (СРЕДНИЕ-МАКСИМАЛЬНЫЕ)	ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ В ЧАСАХ, ВКЛЮЧАЯ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ (В СКОБКАХ СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ)
I. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ			
АЗАФЕН	ПИПОФЕЗИН (ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ)	150-400	?
АМИНЕПТИН	СЮРВЕКТОР	100-500	24
АМИТРИПТИЛИН	ТРИПТИЗОЛ, ЭЛАВИЛ, ДАМИЛЕН, ПАРОКСИЛ, САРОТЕН, АДЕПРИЛ, ЭЛИВЕЛ, ЭНДЕП, ТЕПЕРИН	150-350, в/м+в/в 100-150	16-46 (24)
ДЕЗИПРАМИН	ДЕЗМЕТИЛИМИПРАМИН, ПЕРТОФРАН, ПЕТИЛИЛ, СЕРТОФРЕН, НОРПРАН	150-400, в/м 100	12-51 (18)
ДИБЕНЗЕПИН	НОВЕРИЛ, ЭКАТРИЛ, НЕОДИТ, ДЕПРЕКС, НЕОДАЛИТ	200-500	4
ДОКСЕПИН	СИНЭКВАН, НОВОКСАПИН, АДАПИН, ДОКСАЛ, АПОНАЛ, ДОКСЕДИН, КСИТАКСОН	75-100, в/м+в/в 100	10-47 (17)
ДОСУЛЕПИН	ПРОТИАДЕН, ИДОМ, ДОТИЕПИН	75-150	18-21 (20)
ИМИПРАМИН	ИМИЗИН, МЕЛИПРАМИН, ТОФРАНИЛ, ДЕПСОНИЛ, ПРИЛОЙГАН, ДЕПРИНОЛ, ЭУПРАМИН, ДИНАПРИН, СУЛЬПРИКС	200-400, в/м+в/в 100-150	12-34 (22)
ІПРИНДОЛ	ПРИМИНДОЛ, ПРОНДОЛ, ГАЛАТУР, ТЕРТРАН	60-210	52
ИНУПРАМИН	КЕВОРИЛ, КИНУПРИЛ, КИНУПРИН	2,5-5, в/м 2,5	30-35 (33)
ЛОМИПРАМИН	ХЛОРИМИПРАМИН, АНАФРАНИЛ, ГИДИФЕН, КЛОФРАНИЛ	75-300, в/м+В/В 100-150	17-28 (24)
ЕТАПРАМИН	ТИМАКСЕЛЬ, РОДОСТЕН	200-600, в/м 75-150	7
ОРТРИПТИЛИН	АВЕНТИЛ, ПАМЕЛОР, НОРТРИЛЕН, АЛЛЕГРОН, ПРИМОКС, ПСИХОСТИЛ, НОРИТРЕН	75-150, в/м 50-100	18-88 (26)
ПИПРАМОЛ	ИНСИДОН, ПРАМАЛОН	100-200	6-24 (19)
РОПИЗЕПИН	ВАГРАН	100-300	8,5
РОТРИПТИЛИН	ВИВАКТИЛ	20-60	54-126 (76)
АНЕПТИН	СТАБЛОН, КОАКСИЛ	20-50	2-5
ИМИПРАМИН	СЮРМОНТИЛ, ГЕРФОНАЛ, САПИЛЕНТ	150-400, в/м+в/в 200	8-30 (12)
ТОРАЦИЗИН		100-300, в/м 100	?
ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ			
ОКСАПИН	АЗЕНДИН, ДЕФАНИЛ, МОКСАДИЛ, ДЕМОЛОКС, ОМНИПРЕС	200-600	8-30 (10)
АПРОТИЛИН	ЛУДИОМИЛ, РЕТИНИЛ, МАПРОЛУ	100-250, в/м+в/в 100	20-58 (43)
АНСЕРИН	МИАНСАН, ЛЕРИВОН, БОЛВИДОН, НОРВАЛ, ТОЛВОН, АТИМИЛ	30-150	17-48 (32)
РТАЗАПИН	МЕПИРЗАПИН, РЕМЕРОН	15-80	20-40 (30)
. АНТИДЕПРЕССАНТЫ ДРУГОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ			
ПРОПИОН	ВЕЛБУТРИН, АМФЕБУТАМОН	225-450	8-24 (14)
НЛАФАКСИН	ЭФФЕКСОР	75-400	7
ЛОКСАЗИН	ВИВАЛАН, ВИЦИЛАН, ВИВАРИТ, ЭМОВИТ	150-400	3,5-11 (8)
ІНАПРИН	КАНТОР	100-300	2-20 (14)
ФАЗОДОН	СЕРЗОН	400-600	2-4 (3)
ЗОДОН	ДЕЗЕРИЛ, МАНЕГАН, ПРАГМАРЕЛЬ, ТРАЗОЛАН, ТРИТТИКО, ТРЕЗИН	300-600, в/в 400	4-14 (8)
ФЕДРИН		400-600	7

Таблица 4.5 (продолжение)

IV. СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕАПТЕЙКА СЕРОТОНИНА			
ПАРОКСЕТИН	ПАКСИЛ, ДЕРОКСАТ, АРОПАКС, СЕРОКСАТ	20-80	3-15(24)
СЕРТРАЛИН	ЗОЛОФТ, ЛЮСТРАЛ	50-200	10-109(24)
ФЕМОКСЕТИН	МАЛЕКСИЛ	200-600	22
ФЛУВОКСАМИН	ФЛОКСИФРАЛ, ФЕВАРИН, ФАВЕРИН, ДУМИРОКС, АВОКСИН, МИРОКСИМ	100-400	15-22(20)
ФЛУОКСЕТИН	ПРОЗАК, ФОНТЕКС, ПРОДЕП	20-80	60-360(168)
ЦИТАЛОПРАМ	ЦИПРАМИЛ, ЦИПРАМ	20-60, в/в 40	33
V. НЕОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО			
НИАЛАМИД	НУРЕДАЛ, НИАМИД, НОВАЗИД, ЭСПРИЛ, СОРГЕКС	300-500, в/в 500-1000	?
ТРАНИЛЦИПРОМИН	ТРАНСАМИН, ПАРНАТ, ПАРСТЕЛИН, ТИЛЦИПРИН	25-60	1,5-3(2)
ФЕНЕЛЗИН	НАРДИЛ, НАРДЕЛЗИН, СТИНЕРВАЛЬ	45-90	1,5-4(2)
VI. ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО			
БЕФОЛ		100-500, в/м+в/в 100-200	3-5(4)
БРОФАРОМИН		150-250	11
ИНДОПАН		10-60	?
ИНКАЗАН	МЕТРАЛИНДОЛ (ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ)	150-400	?
КАРОКСАЗОН	ТИМОСТЕНИЛ, СУРОДИЛ	400-1200	24
МОКЛОБЕМИД	АУРОРИКС, МАНЕРИКС	300-600	1-2(1)
ПИРАЗИДОЛ	ПИРЛИНДОЛ (ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ)	150-500, в/м+в/в 100-200	?
ТЕТРИНДОЛ		200-500	?
ТОЛОКСАТОН	ГУМОРИЛ, ПЕРЕНУМ	600-1000	0,5-2,5(1)
VII. ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ			
АЛЬПРАЗОЛАМ	КСАНАКС, КАССАДАН, НЕУРОЛ, АЛЬЗОЛАМ, КСАНОР, ТАФИЛ, ХЕЛИКС	2-6	12-15(13)
S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИН	ГЕПТРАЛ, САМ, САМИР,	1200-1600, в/м+в/в 200-400	1,2-2(1,5)

в/м - внутримышечно
в/в - внутривенно капельно

антидепрессанты имеют линейную зависимость между дозой, содержанием в плазме крови и клинической эффективностью. Так, например, при концентрации имипрамина в плазме крови меньше 150 нг/мл клинический эффект отмечался только у 29% больных, а при концентрации больше 250 нг/мл - у 93% больных (Glassman A.H. с соавт., 1977). Следовательно, у таких препаратов дозу можно повышать до уровня переносимой или до наступления эффекта. Однако для большинства антидепрессантов, в том числе последнего поколения, четкой связи между эффектом и концентрацией в крови не найдено (Asberg M., 1976; Coppen A., Milin P., 1980; Potter W.Z. с соавт., 1991 и др.). Более того, оказалось, что серотонинергические антидепрессанты, независимо от концентрации в крови, часто оказываются более эффективными при применении в низких дозах (Tasker T.C.G. с соавт., 1989; Schatzberg A.F., 1991 и др.).

Период полувыведения широко варьирует у отдельных антидепрессантов и составляет, например, для имипрамина и флувоксамина - 15 часов, для амитриптилина - 16 часов, для пароксетина - 20 часов, для нортриптилина - 24 часа, для сертралина - 25 часов, а для протриптилина - 126 часов, флуоксетина около 60 часов, а его метаболита (норфлуоксетина) около 300 часов (7-15 дней). Период полужизни других препаратов приведен в таблице 4.5. У препаратов с длительным периодом полувыведения равновесная концентрация достигается значительно позднее (у флуоксетина, например, через 1-4 месяцев после начала лечения), но реже возникает синдром отмены при резком прекращении приема препарата.

Скорость выведения из организма является важной характеристикой антидепрессанта, по крайней мере, исходя из двух соображений: во-первых, - частоты назначения препарата и во-вторых, - риска развития тяжелой интоксикации при передозировке препаратов с длительным периодом полувыведения.

Скорость выведения из организма является важной характеристикой антидепрессанта, по крайней мере, исходя из двух соображений: во-первых, - частоты назначения препарата и во-вторых, - риска развития тяжелой интоксикации при передозировке препаратов с длительным периодом полувыведения. Депрессивные больные, как известно, достаточно часто используют подручные лекарства в суицидальных целях.

Содержание антидепрессанта в плазме крови у отдельных больных может различаться в 5-10 раз. Такой разброс связан, главным образом, с индивидуальными различиями процессов метаболизма в печени. Их скорость зависит от многих причин: генетически детерминированной активности цитохромов P450, функционального состояния печени и организма в целом, явлений лекарственной аутоиндукции или аутоингибирования ферментов (например, повышенные дозы флуоксетина и пароксетина угнетают метаболическую активность цитохрома P450IID6, что может приводить к существенному увеличению их содержания в крови и удлинению периода полувыведения), от применяемого препарата (например, превращение имипрамина в дезипрамин происходит значительно быстрее, чем амитриптилина в нортриптилин) и во многом также от возраста больного.

Пожилые лица вследствие замедленного метаболизма склонны к быстрому развитию тяжелых побочных эффектов, особенно при применении третичных аминов, которые уменьшают и без того сниженную окислительную активность печеночных ферментов. У детей метаболизм, наоборот, ускорен и в пересчете на единицу веса им иногда требуется применение более высоких доз, хотя именно в этом возрасте передозировка антидепрессантов особенно опасна.

Поскольку на распределение антидепрессанта в организме оказывают влияние многочисленные факторы, определение его концентрации в плазме крови дает дополнительную информацию об адекватности применяемых доз и возможности развития токсических явлений

Кроме того, уровень антидепрессанта в плазме крови может существенно изменяться вследствие различных лекарственных взаимодействий. Так, барбитураты, антиконвульсанты, бензодиазепины, длительная алкоголизация и курение снижают его посредством усиления активности метаболических ферментов печени, а нейролептики, стероидные контрацептивы, дисульфирам, циметидин, амфетамины, метилфенидат, флуоксетин и некоторые другие серотонинергические антидепрессанты, наоборот, способны повышать этот уровень вследствие конкурентного ингибирования микросомальных ферментов, что может вызвать нежелательные (нейротоксические) побочные эффекты. Поскольку на

Окончательный выбор конкретного препарата часто определяется также сомато-неврологическим состоянием больного, наличием интеркуррентных заболеваний и их последствий, а также приемом сопутствующей терапии.

распределение антидепрессанта в организме оказывают влияние многочисленные факторы, определение его концентрации в плазме крови дает дополнительную информацию об адекватности применяемых доз и возможности развития токсических явлений.

Окончательный выбор конкретного препарата часто определяется также ***сомато-неврологическим состоянием*** больного, наличием интеркуррентных заболеваний и их последствий, а также приемом сопутствующей терапии. При этом, принимая во внимание изложенные выше данные о преимущественном фармакодинамическом действии антидепрессанта (т.е. силу влияния на обмен того или иного нейромедиатора или рецепторную систему), стараются подобрать наиболее щадящее для пораженной системы организма средство и избежать отрицательных лекарственных взаимодействий. Особую осторожность следует проявлять при лечении больных с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, поскольку может существенно меняться метаболизм и распределение психотропных средств.

Перед назначением лечения с целью выявления возможных противопоказаний нужно провести тщательное лабораторное и соматическое обследование больного, а в неясных случаях получить консультацию терапевта.

Имеются и более определенные противопоказания к применению антидепрессантов. Препараты трициклической структуры и ингибиторы МАО, вследствие выраженных холинолитических свойств, противопоказаны, например, при закрытоугольной глаукоме и гипертрофии предстательной железы. Общими противопоказаниями также являются острые заболевания печени, почек, кроветворных органов, нарушения мозгового кровобращения, декомпенсированные пороки сердца, судорожные приподки и некоторые другие тяжелые соматические заболевания. Частные противопоказания детально изложены в главе о побочных эффектах антидепрессантов. В любом случае врач должен всегда учитывать, что тимоанолептики оказывают многостороннее воздействие на различные системы организма. Поэтому перед назначением лечения с целью выявления возможных противопоказаний нужно провести тщательное лабораторное и соматическое обследование больного, а в неясных случаях получить консультацию терапевта.

После начала лечения необходимо тщательно следать за состоянием больного и в соответствии с его изменением проводить смену препаратов или их дозировку. Даже после полной редукции депрессивного состояния больной должен наблюдаться до окончания лечения. Другими словами, помимо принципа клинической обоснованности или дифференцированности тимоаналептической терапии, должен соблюдаться принцип ее динамичности.

Для его выполнения врачу необходимо четко представлять себе цель каждого из этопов терапевтического процесса. К примеру, идет ли речь о купировании только разворачивающегося острого манифестного или затяжного депрессивного состояния (определенный алгоритм действий по смене антидепрессантов и проведению специальных противорезистентных мероприятий у таких больных приведен в главе о преодолении терапевтической резистентности - см. рис. 4.6), о долечивании резидуальной симптоматики на стадии становления ремиссии или о профилактической (противорецидивной) терапии.

При целостном подходе к лечению депрессии как к хроническому рекуррентному заболеванию можно выделить 3 основных стадии или этапа терапии:
1) купирующая терапия
2) долечивающая или стабилизирующая терапия
3) профилактическая (поддерживающая) терапия

При целостном подходе к лечению депрессии как к хроническому рекуррентному заболеванию можно выделить 3 основных стадии или этапа терапии:

1) ***купирующая терапия*** направлена на быстрое купирование симптоматики (начинается от момента начала лечения депрессивной фазы и заканчивается установлением клинической ремиссии, т.е. существенной или полной редукции основной депрессивной симптоматики); при адекватной тимоаналептической терапии ее продолжительность может составлять от 6 до 12 недель (для достижения полного терапевтического контроля за состоянием обычно требуется около 9 недель);

2) ***долечивающая или стабилизирующая терапия*** заключается в продолжении приема эффективного антидепрессанта с момента достижения клинической (терапевтической) ремиссии до предполагаемого спонтанного окончания фазы; продолжительность этой стадии широко варьирует и зависит от эндогенно запрограммированных характеристик течения заболевания - при униполярном течении она обычно составляет 5-9 месяцев, а при биполярном течении - 3-4 месяца, т.к. возрастает риск инверсии фазы и развития неблагоприятного быстроциклического течения; этот этап включает в себя также долечивание резидуальной депрессивной или дистимической симптоматики, борьбу с аффективной неустойчивостью, а также предрецидивными или ранними рецидивными расстройствами, включая их быстрое выявление и своевременное усиление тимоаналептической терапии;

3) ***профилактическая (поддерживающая) терапия*** направлена на предотвращение развития новых эпизодов болезни фазового характера. Этот этап терапии целиком зависит от особенностей спонтанного течения и определяется частотой фазообразования и полярностью эпизодов. При униполярной депрессии обычно применяют небольшие дозы антидепрессантов или карбамазепин (финлепсин, тегретол), при биполярном течении - соли лития, карбамазепин или соли вальпроевой кислоты (конвулекс, депакин, конвульсофин и т.д.). Профилактическая терапия может проводиться неопределенно долго, но не менее 1 года, чтобы можно была оценить ее эффективность.

Начальные неспецифические (висцеральные, астенические, анергические) этапы депрессивных фаз обнаруживают высокую терапевтическую чувствительность к широкому кругу антидепрессантов, которые становятся вовсе неэффективны на этапе развернутых депрессий.

Динамика самих фазовых проявлений депрессии также имеет свои закономерности и особенности терапии. Опыт показывает, что начальные неспецифические (висцеральные, астенические, анергические) этапы депрессивных фаз обнаруживают высокую терапевтическую чувствительность к широкому кругу антидепрессантов, которые становятся вовсе неэффективны на этапе развернутых депрессий. Проведенное В.Н. Красновым (1987) специальное исследование показало важность выделения для терапии стадий становления патологической стабилизации и обратного развития депрессии. Оказалось, что стадия стабилизации наиболее торпидно к проведению любых терапевтических воздействий, в том числе интенсивной тимоанолептической терапии с применением максимальных доз и парентерального введения. Поэтому наибольшего эффекта, как правило, удается добиться, если начинать активную терапию уже на самых ранних стадиях развития депрессии, которые, к сожалению, часто не распознаются в силу недостаточной дифференцированности продромальной симптоматики.

Тимоаналептическая терапия может приводить **к расслоению симптоматики** (прежде всего к отсечению наиболее ярких проявлений депрессивного аффекта) и формированию сложных психопатологических картин или так называемых "переходных синдромов" в понимании Wieck H.H. (1968), когда на первый план выступает бредовая, личностная, неврозо- или психопатоподобная симптоматика, гетерономная базовому депрессивному аффекту. Клиническая интерпретация подобных состояний весьма затруднена и может еще более осложняться привнесением различных побочных эффектов. В результате назначенная в начале лечения терапия может перестать быть адекватной, а, с другой стороны, неправильный анализ состояния может привести к выбору ошибочной терапевтической тактики (например, преждевременной отмене антидепрессанта) и утяжелению депрессивной симптоматики. Поэтому новые условия психофармакотерапевтического воздействия требуют особо тщательного соблюдения динамического подхода как одного из обязательных условий достижения глобального терапевтического эффекта.

Подбор эффективной дозы препарата зависит не только от тяжести состояния, но и от индивидуальных особенностей реактивности организма, а также от стадии развития депрессивной фазы.

Подбор эффективной дозы препарата зависит не только от тяжести состояния, но и от индивидуальных особенностей реактивности организма, а также от стадии развития депрессивной фазы. На начальных этапах развития депрессии можно применять малые и средние дозы антидепрессантов, в острой (развернутой) фазе заболевания необходимо проведение активной тимоаналептической терапии с быстрым темпом наращивания доз до уровня адекватных и использованием парентерального введения. Для трициклических антидепрессантов (прежде всего имипрамина и близких к нему по химической структуре препаратов) средний уровень эффективных доз составляет 200-300 мг/сут или около 3,5 мг на 1 кг веса тела в сутки. При этом темп наращивания дозы зависит от применяемого препарата (в частности, от длительности латентного периода наступления терапевтического эффекта), его переносимости больным, характера депрессии и индивидуальной чувствительности больного, следует также делать поправки на возраст, вес и соматическое состояние. Например, постоянные побочные явления, возникающие при применении небольших доз, могут указывать на замедленный метаболизм и возможность достижения терапевтического эффекта на этих дозах или на наличие органически неполноценной почвы, что требует присоединения вегетостабилизирующих или нейрометаболических препаратов и других корректоров реакций измененной почвы, позволяющих повысить дозу до адекватного уровня.

Общее правило для большинства трициклических антидепрессантов, заключается в том, что терапию начинают с 25-50 мг/сут и в течение 3-4 дней доводят дозы до 100 мг/сут, при хорошей переносимости и отсутствии эффекта в течение 10 дней при применении половины максимальной дозы (для трициклических антидепрессантов она составляет около 150 мг/сут) дозы быстро поднимают до максимальных. Для некоторых антидепрессантов известно "терапевтическое окно" содержания препарата или его активных метаболитов в плазме крови и до достижения его минимального порога тимоаналептического эффекта не наступает.

При отсутствии какого бы то ни было эффекта в течение 3-4 недель необходимо переходить к другому антидепрессанту, лучше другой химической структуры и другого механизма действия. В случае некоторого облегчения состояния больного, особенно при применении серотонинергических антидепрессантов, по-видимому, более целесообразно подождать до 6-8 недель терапии, т.к. эффект у многих больных развивается более постепенно.

Эти положения не действуют при подборе дозы серотонинергических антидепрессантов, которые сразу назначаются в стандартной, фиксированной на весь срок терапии дозе (оно не меняется даже при проведении последующей длительной профилактической терапии). Более того, у многих больных, по сравнению с высокими дозами, более эффективным оказывается применение именно низких доз (Schatzberg A.F., 1991; Leonard B.E., 1993 и др.). При подборе адекватной дозы серотонинергического антидепрессанта отчасти можно ориентироваться на возникающие побочные явления: тошноту в первую неделю терапии или сонливость после установления равновесной концентрации через 2-3 недели лечения. Терапевтический эффект нередко развивается более постепенно, чем у трициклических антидепрессантов, поэтому дозу не рекомендуется менять в течение 4-8 недель.

Обычно клинический эффект антидепрессантов развивается через 2-3 недели их применения в адекватных дозах. Большинство из них могут назначаться 1-2 раза в день (в зависимости от периода их полувыведения из организма). При этом препараты с седативным действием применяются преимущественно на ночь, а со стимулирующими свойствами - утром и днем. Период полужизни основных антидепрессантов, интервал средних суточных доз при пероральном и парентеральном введении и наиболее распространенные торговые названия приведены в таблице 4.5. Приведенные уровни доз (от средних до максимальных) характерны для лечения тяжелых эндогенных депрессий в условиях стационара. В амбулаторной и общей терапевтической практике часто оказывается достаточным применение более низких дозировок.

При отсутствии какого бы то ни было эффекта в течение 3-4 недель необходимо переходить к другому антидепрессанту, лучше другой химической структуры и другого механизма действия. В случае некоторого облегчения состояния больного, особенно при применении серотонинергических антидепрессантов, по-видимому, более целесообразно подождать до 6-8 недель терапии, т.к. эффект у многих больных развивается более постепенно. Главным критерием для смены препаратов через 3-4 недели служит полное отсутствие редукции депрессивной симптоматики. При наличии хотя бы небольшого прогрессирующего улучшения на оптимальных дозах следует ждать более отчетливого эффекта до 8-12 недель. В случае смены препарата, например, трициклического антидепрессанта на ингибитор МАО или селективный блокатор пресинаптического захвата серотонина, положительный результат наблюдается у 20-50% больных (Nierenberg A.A., 1994). При его отсутствии необходимо провести дополнительное обследование с целью уточнения диагноза и выявления затягивающих факторов, а затем приступить к проведению противорезистентных мероприятий (см. рис. 4.6).

Достаточно трудной задачей для врача является вопрос о прекращении лечения после купировани депрессии.

Достаточно трудной задачей для врача является вопрос о прекращении лечения после купировани депрессии. Дело в том, что редукция основной депрессивной симптоматики не обязательно свидетельствует об окончании фазы. О спонтанной длительности фазы, которая является достаточно устойчивой индивидуальной характеристикой течения заболевания, можно

При резком обрыве терапии риск развития рецидива возрастает на 20-50%. Кроме того, возможно появление эффекта "отмены" с тяжелой вегетативной симптоматикой или инверсией аффекта.

судить по продолжительности предшествующих эпизодов. Поэтому при униполярной депрессии большинство специалистов рекомендуют продолжать активное лечение в течение 6-9 месяцев после купирования острого состояния, а затем постепенно снижать дозы вплоть до полного прекращения лечения или в случае частого рецидивирования переходить к профилактической тимоаналептической терапии. При биполярном течении этот срок может быть сокращен до 3-4 месяцев за счет присоединения солей лития или других нормотимических препаратов (карбамазепин, соли вальпроевой кислоты, блокаторы кальциевых каналов). При первичных невротических или реактивных депрессиях прекращение лечения антидепрессантами с постепенным снижением дозы может быть проведено сразу после достижения устойчивого клинического эффекта. В любом случае препараты нужно отменять постепенно, плавно снижая дозу и иногда оставляя прием таблеток 2-3 раза в неделю. При резком обрыве терапии риск развития рецидива возрастает на 20-50%. Кроме того, возможно появление эффекта "отмены" с тяжелой вегетативной симптоматикой или инверсией аффекта.

Синдром "отмены" связан с временным развитием гиперчувствительности холинергических рецепторов и проявляется в виде многочисленных соматических жалоб, чаще всего желудочно-кишечных (тошнота, рвота, анорексия), колебаниями сосудистого тонуса, головокружениями, потливостью, нарушениями сна с кошмарными сновидениями, психомоторной ажитацией, тревогой и т.д. Новые серотонинергические антидепрессанты лишены холинолитического действия и редко вызывают синдром "отмены" (особенно флуоксетин вследствие его длительного периода выведения из организма), а потому больше показаны для проведения длительной профилактической терапии, в процессе которой больные часто допускают пропуски в приеме лекарств.

С целью раннего выявления предрецидивной депрессивной симптоматики состояние больного следует оценивать еще в течение 2-3 месяцев после полного окончания тимоаналептической терапии. При этом следует иметь в виду, что рецидив депрессии, возникающий на этапе постепенной отмены терапии или сразу после нее, не обязательно поддается лечению прежней схемой.

При наличии в анамнезе более двух очерченных эпизодов необходимо рассмотреть вопрос о проведении профилактической терапии, которую можно начинать уже на этапе дозревания ремиссии. Характер вторичной фармакопрофилактики зависит прежде всего от полярности течения аффективных фаз.

Проведенные на большой когорте больных проспективные исследования показывают, что рецидив заболевания при рекуррентной депрессии (т.е. наличии хотя бы двух отчетливых депрессивных эпизодов) в течение 2 лет после окончания активной или стабилизирующей терапии развивается у 50-75% больных (Kupfer D.J., Frank E., 1992). Поэтому при наличии в анамнезе более двух очерченных эпизодов необходимо рассмотреть вопрос о проведении ***профилактической терапии***, которую можно начинать уже на этапе дозревания ремиссии. Характер вторичной фармакопрофилактики зависит прежде всего от полярности течения аффективных фаз. При униполярных депрессиях для профилактической терапии обычно используются серотонинергические антидепрессанты, миансерин и бупропион, а также карбамазепин (финлепсин, тегретол) и реже соли лития, а при биполярном течении соли лития, карбамазепин, вальпроат натрия (депакин, конвулекс) и реже бупропион или серотонинергические антидепрессанты.

Таким образом, индивидуальный прогноз и подбор адекватной тимоаналептической терапии всегда является достаточно сложной задачей для врача. Среди клинических факторов на ее эффективность, помимо нозологии, ведущего синдрома и тяжести депрессивного состояния, существенное влияние оказывают также наличие предшествующих психотравмирующих ситуаций (эффективность ниже при хронических, длительно неразрешающихся психотравмирующих ситуациях), униполярный или биполярный тип течения (т.е. наличие в анамнезе маниакальных или гипоманиакальных эпизодов), длительность депрессии к моменту начала лечения, число перенесенных эпизодов, острое или постепенное начало заболевания, преморбидные особенности личности (наличие "невротической стигматизации", в частности, ухудшает прогноз), признаки органически неполноценной почвы, уровень социальной адаптации и образования, наследственные, семейные, религиозные и социо-культуральные факторы, а также возраст больного.

Следует признать, что в реальных клинических условиях достаточно трудно вычленить и учесть все описанные прогностические факторы, поэтому поиск надежных и объективных критериев индивидуального прогноза тимоанолептической терапии остается на сегодня одной из самых актуальных задач клинической психофармакологии.

В целом, анализ современных возможностей предикции терапевтической эффективности антидепрессантов показывает, что только комплексный подход, одновременный учет влияния нескольких факторов позволяют достаточно надежно прогнозировать индивидуальный эффект того или иного препарата.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

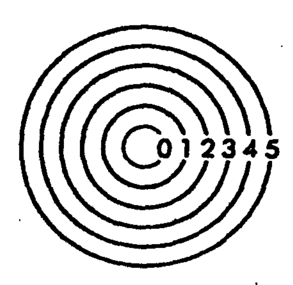
В зависимости от преобладающего влияния на различную депрессивную симптоматику P. Kielholz (1965) выделял три основных вектора психотропного действия антидепрессантов: стимулирующее, анксиолитическое и собственно тимоаналептическое (улучшающее настроение). В последнее время стали также различать неспецифическое седативное, включающее в себя гипнотический эффект, и антифобическое действие, проявляющееся прежде всего при купировании панических (в том числе агорафобии) и обсессивно-фобических расстройств, хотя нужно иметь ввиду, что эти действия не обязательно совпадают и антифобический эффект часто ближе к антиобсессивному. Во влиянии антидепрессантов на соматическую сферу принято выделять вегетостабилизирующее, холинолитическое и гипотензивное действие, которые также имеют важное значение при выборе того или иного препарата для конкретного больного (сравнительные профили побочных эффектов отдельных препаратов приведены также в табл. 4.7). Антидепрессанты клинически различаются между собой силой действия по каждому из этих направлений. Определив ее условно по 6-балльной шкале, мы получили в наиболее общем графическом виде удобные для врача сравнительные спектры клинического действия антидепрессантов, генерические названия которых расположены в алфавитном порядке (рис. 4.4). Представленные графики позволяют быстро найти антидепрессант с желательным для данного больного спектром психотропного и соматотропного действия, т.е. в соответствии с клиническими показаниями (определенными симптом-мишенями) и соматическими противопоказаниями. Для наглядности сравнения на рисунке представлены также профили двух представителей групп так называемых переходных антидепрессантов - тимонейролептиков (сульпирид) и тимотранквилизаторов - (альпразолам), то есть препаратов со смешанными (промежуточными) свойствами. Хотя эти препараты традиционно принято рассматривать среди нейролептиков или транквилизаторов (анксиолитиков), очевидно, что между ними и некоторыми типичными тимоаналептиками много общих черт, а границы между отдельными классами психотропных средств во многом носят условный характер.

Представленные графики позволяют быстро найти антидепрессант с желательным для данного больного спектром психотропного и соматотропного действия, т.е. в соответствии с клиническими показаниями (определенными симптом-мишенями) и соматическими противопоказаниями.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

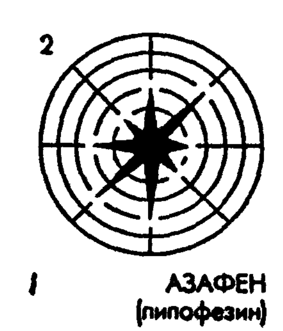
Рисунок 4.4

ДЕЙСТВИЕ:
0 - ОТСУТСТВУЕТ
1 - ОЧЕНЬ СЛАБОЕ
2 - СЛАБОЕ
3 - СРЕДНЕЕ
4 - СИЛЬНОЕ
5 - ОЧЕНЬ СИЛЬНОЕ



ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ (усиливает тревогу и бессонницу)
ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКОЕ
ВЕГЕТО-СТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ
ГИПОТЕНЗИВНОЕ
СЕДАТИВНОЕ
ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЕ
АНТИФОБИЧЕСКОЕ
АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ

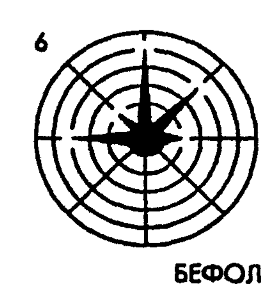

1
ЮЗИЛМЕТИОНИН
(самир, гептрал)


2
АЗАФЕН
(пипофезин)


3
АМИНЕПТИН
(сюрвектор)


4
АМИТРИПТИЛИН
(дамилен, триптизол)


АМОКСАПИН
оксадил, азендин)


6
БЕФОЛ


7
БУПРОПИОН
(велбутрин, амфебутамон)


8
ВИЛОКСАЗИН
(вивалан)


ДЕЗИПРАМИН
этофран, петилил)


10
ДИБЕНЗЕПИН
(неодалит, новерил)


11
ДОКСЕПИН
(синэкван, апонал)


12
ДОСУЛЕПИН
(протиаден)


ИМИПРАМИН
ин, мелипрамин)


14
КИНУПРАМИН
(кеворил)


15
КЛОМИПРАМИН
(анафранил, гидифен)


16
МАПРОТИЛИН
(лудиомил)

Рисунок 4.4
(продолжение)

17

МЕЛИТРАЦЕН
(траусабун)

18
МИАНСЕРИН
(миансан, леривон)

19

МОКЛОБЕМИД
(аурорикс)

20

НИАЛАМИД
(нуредал)

21

НОКСИПТИЛИН
(агедал)

22

НОРТРИПТИЛИН
(авентил, психостил)

23

ОПИПРАМОЛ
(инсидон)

24

ПАРОКСЕТИН
(паксил, аропакс)

25

ПИРАЗИДОЛ
(пирпиндол)

26

РИТАНСЕРИН

27

СЕРТРАЛИН
(золофт)

28

ТИАНЕПТИН
(коаксил)

29

ТОЛОКСАТОН
(гуморил, перенум)

30

ТРАЗОДОН
(дезерил, триттико)

31

ТРИМИПРАМИН
(герфонал, сюрмонтил)

32

ФЛУВОКСАМИН
(флоксифрал, феварин)

33

ФЛУОКСЕТИН
(прозак, продеп)

34

ЦИТАЛОПРАМ
(ципрамил, ципрам)

35

СУЛЬПИРИД
(эглонил, догматил)

36

АЛЬПРАЗОЛА
(ксанакс, кассада

Проведенное нами исследование по оценке различных антидепрессантов и альпразолама на стационарном и амбулаторном контингенте больных депрессиями средней и тяжелой степени выраженности и коморбидными тревожными и обсессивно-фобическими расстройствами показало, что наиболее высокая ***суммарная (глобальная) эффективность*** терапии была у кломипрамина (анафранил), что позволяет его считать наиболее мощным тимоаналептиком с широким спектром психотропного действия. Второй ранг по глобальной эффективности занимал имипрамин (мелипрамин), который в свою очередь превосходил амитриптилин, мапротилин (лудиомил), пиразидол, доксепин (синэквон) и миансерин (леривон). Наименьшей общей эффективностью и, следовательно, малой широтой действия, обладали ниаламид (нуредал), флувоксамин (феварин), сертралин (золофт), флуоксетин (прозак) и альпразолам (ксанакс, кассадан).

По ***быстроте наступления эффекта*** (первые 2 недели терапии) выделялись альпразолам, миансерин, флувоксамин и флуоксетин, сразу за ними следовал мапротилин, а затем все другие препараты (3-6 недель лечения).

Анализ эффективности антидепрессантов при различных депрессивных синдромах и динамики симптоматики (темпа редукции отдельных симптомов) обнаружил, что ***сила собственно тимоаналептического действия*** последовательно убывает в следующем ряду препаратов: кломипрамин → имипрамин → амитриптилин → мапротилин → пиразидол → доксепин → ниаламид →флуоксетин → флувоксамин →сертралин → миансерин → альпразолам.

Сила антифобического действия убывает в следующем ряду: кломипрамин → альпразолам → флувоксамин → сертралин → флуоксетин → имипрамин → ниаламид → пиразидол → мапротилин → амитриптилин → доксепин → миансерин.

Анксиолитический эффект убывает в следующем порядке: альпразолам → кломипрамин → флувоксамин → амитриптилин →сертралин →миансерин → доксепин → мапротилин → пиразидол → флуоксетин → имипрамин → ниаламид.

Выраженность стимулирующих свойств уменьшается в следующем ряду: ниаламид → имипрамин → кломипрамин → пиразидол → флуоксетин → флувоксамин → сертралин → мапротилин → альпразолам → миансерин → доксепин → амитриптилин.

Седативные и гипнотические свойства убывают в следующем ряду: доксепин → амитриптилин → миансерин → альпразолам →мапротилин → кломипрамин →сертралин → пиразидол → флувоксамин → имипрамин → флуоксетин → ниаламид.

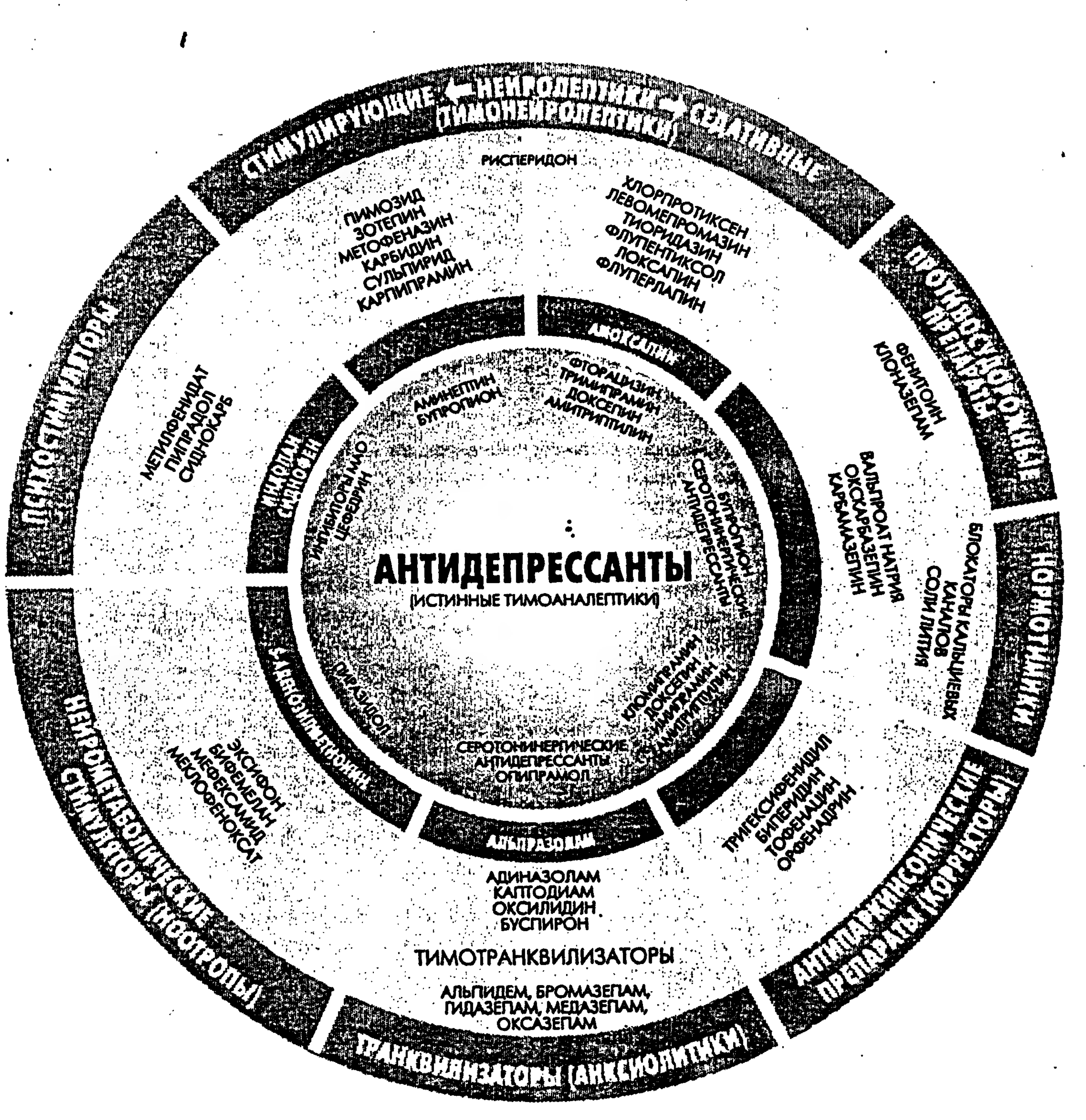
Эти данные, в частности, наглядно показывают насколько не совпадают первичный седативный и анксиолитический эффекты у отдельных препаратов и как важно учитывать многовекторный профиль их действия, например, при сочетании тревоги и депрессии. Если тревожная ажитация тесно спаяна с депрессивным аффектом, то необходимо применять антидепрессанты с сочетанием седативного и

тимоаналептического действия (амитриптилин, миансерин, доксепин). Если тревога имеет самостоятельный патологический характер, как, например, при паническом расстройстве, или с ней связаны обсессивно-фобические проявления, а депрессивная симптоматика является вторичной, то следует выбирать антидепрессанты с сильным собственно анксиолитическим и антифобическим эффектами (кломипрамин, серотонинергические антидепрессанты).

Профиль психотропной активности различных антидепрессантов колеблется в огромных пределах от тимоэретиков (ингибиторы МАО), в действии которых может настолько доминировать стимулирующий компонент, что

СВЯЗЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ С ДРУГИМИ КЛАССАМИ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Рисунок 4.5



Профиль психотропной активности различных антидепрессантов колеблется в огромных пределах от тимоэретиков (ингибиторы МАО), в действии которых может настолько доминировать стимулирующий компонент, что некоторые из них нередко рассматриваются в классе психостимуляторов (сиднофен, индопан) до седативных тимолептиков, тормозное действие которых сравнимо) с нейролептическим

некоторые из них нередко рассматриваются в классе психостимуляторов (сиднофен, индопан) до седативных тимолептиков, тормозное действие которых сравнимо с нейролептическим (например, тримипрамин, амитриптилин, фторацизин). Это происходит не только по оси стимулирующий - седативный эффект, выделенной в свое время P. Kielholz (1959), но практически по любому вектору психотропного действия можно выделить переходные препараты, т. е. лекарственные средства, обладающие определенными тимоаналептическими свойствами (см. рис. 4.5).

По-видимому, между антидепрессантами, занимающими крайнее положение в ряду тимоаналептических средств и препаратами других классов нет четкой демаркационной линии.

По-видимому, между антидепрессантами, занимающими крайнее положение в ряду тимоаналептических средств и препаратами других классов нет четкой демаркационной линии. Так, среди психостимуляторов декстроамфетамин и фенфлурамин обнаружили определенное тимоаналептическое действие (Woods S.W. с соавт., 1986; Dolfus S., Petit M., 1988 и др.), сиднокарб очень похож на сиднофен и другие ингибиторы МАО, а тримипрамин еще на заре психофармакологической эры J. Delay , P. Deniker (1961) и P. Kielholz (1959) не случайно ставили рядом с левомепромазином и хлорпротиксеном, нейролептиками с отчетливыми седативными свойствами.

В то же время у этих и некоторых других нейролептиков (флупентиксол, локсапин, тиоридазин, флуперлапин), были замечены тимоаналептические свойства, особенно четко проявляющиеся у больных с тяжелыми тревожными депрессиями или депрессивно-бредовыми состояниями в рамках шизофрении (Young J.R. с соавт., 1977; Johnson D., 1979 и др.). С другой стороны, у ряда нейролептиков при применении в малых дозах были обнаружены отчетливые стимулирующие или растормаживающие свойства, характерные также и для некоторых антидепрессантов. Эти препараты иногда обозначают как ***тимонейролептики***, подчеркивая их промежуточный, переходный характер, сочетающий в себе свойства обоих классов. Они оказались достаточно эффективны при некоторых вариантах заторможенных депрессий (Bercegeay R., Le Roux J.L., 1975; Lôo H., с соавт., 1979 и др.). К таким нейролептикам, например, относятся сульпирид (эглонил), карпипрамин (празинил, дефектон), клокапрамин (клофектон), отечественный препарат карбидин, пимозид (орап), метофенозин (френолон), зотепин (лодопин).

Оказалось, что некоторые антипаркинсонические средства, применяемые в качестве корректоров нейролептической терапии, обладают определенной тимоаналептической активностью. В частности, это было показано в отношении тригексифенидила (паркопан, ромпаркин, циклодол, артан) (Jimerson E. с соавт., 1982; Катковников Е.А., 1988 и др.), орфенадрина (дисипал, орфен, норфлекс) (Sangster B., 1985), тофенацина (тофацин, эламол) (Wall R., Wright W., 1973), бипеpидина (акинетон) (Kasper S. с соавт., 1981). Все наиболее мощные трициклические антидепрессанты обладают холинолитическим действием. Не исключено, что активация холинергической системы играет определенную роль в патогенезе депрессии (Щелкунов Е.Л., 1966; Dilsaver S.C., Coffman J.A., 1989).

Препараты нормотимического действия и, прежде всего, соли лития, широко используемые в профилактических целях при маниакально-депрессивном психозе, при небольшой

концентрации в плазме крови (0,3-0,6 ммоль/л) у ряда больных могут оказывать отчетливое антидепрессивное действие (Loo H., Venisse J.L., 1978; Bennie E.H., 1978; Mendels J. с соавт., 1979 и др.). Литий наиболее эффективен при депрессиях в рамках биполярного течения аффективного психоза. Некоторые авторы наблюдали также хороший эффект при атипичных депрессиях, протекающих с гиперфагией, гиперсомнией и начавшихся в раннем возрасте (Ramsey T.A., Mendels J., 1980 и др.). Хотя соли лития чаще применяются для профилактики и лечения маниакальных состояний, их присоединение к тимоаналептической терапии может существенно усилить антидепрессивный эффект, особенно у терапевтически резистентных больных (Montigny C. с соавт., 1983; Katona C.L., 1988 и др.).

Карбамазепин (финлепсин, тегретал), по химической структуре очень близкий к трициклическим антидепрессантам препарат, обладает одновременно противосудорожным, нормотимическим и некоторым антидепрессивным действием (Post R.M., 1988 и др.).

Определенную тимоаналептическую активность у биполярных больных обнаружил также бензодиазепиновый антиконвульсант - клоназепом (ривотрил, антелепсин) (Kishimoto A. с соавт., 1988; Aronson T.A.с соавт., 1989). Не исключено, что общие свойства всех этих препаратов связаны с их ГАМК-ергической активностью.

Ряд препаратов группы нейрометаболических стимуляторов (ноотропов) также проявляет свойства антидепрессантов. Это касается меклофеноксата (аналукс, люцидрил, ацефен) и в большей степени мефексамида (тимадин, мефексадин) (Strasser H. с соавт., 1978; Loo H., Zarifian E., 1983 и др.). Особое место занимает S-аденозилметионин (гептрал), по своим свойствам вплотную приближающийся к тимоаналептикам (Baldessarini R.J., 1987 и др.).

В последние годы появилась также целая группа новых препаратов, близких по химической структуре к бензодиазепинам и соединяющих психотропные свойства транквилизаторов и антидепрессантов и поэтому получивших название ***тимотранквилизаторы***. При этом у одних препаратов тимоаналептический эффект сочетается с выраженным анксиолитическим действием (альпразолам, адиназолам, каптодиам, оксилидин, буспирон), а у других присутствует и отчетливый психостимулирующий компонент (зометапин).

Переходные свойства и даже определенную универсальность действия некоторых описанных препаратов, по-видимому, можно объяснить несколькими причинами. Среди них и размытость диагностических, в том числе нозологических, критериев депрессии, которая чаще всего является малоспецифической реакцией психики на различные экзогенные и эндогенные факторы; и недостаточная чувствительность современных инструментов оценки терапевтической эффективности (шкал регистрации симптоматики), и поливалентность действия самих препаратов. Большинство из них, по-видимому, первично воздействуя на те или иные симптомы депрессии, способно приводить и к улучшению состояния

При лечении типичных вариантов эндогенных депрессий последнее поколение тимоаналептических средств можно рассматривать как препараты второй линии, когда применение трициклических антидепрессантов и средств, усиливающих их эффективность, оказалось безрезультатным или вызвало серьезные побочные эффекты. В виде первого курса большинство из новых антидепрессантов (обратимые ингибиторы МАО, селективные блокаторы пресинаптического захвата серотонина и др.) лучше применять лишь по особым показаниям.

больных в целом. Однако, истинное тимоаналептическое действие (обрыв фазы в случае эндогенной депрессии) развивается при этом редко, что обнаруживается в быстром рецидиве депрессии после отмены или снижения дозы такого "ложного" антидепрессанта. Поэтому на практике их применение должно ограничиваться симптоматическими показаниями, когда, например, седативной, анксиолитической или симулирующей активности истинного антидепрессанта недостаточно, или в случае структурно сложных состояний с привнесением симптоматики иных психопатологических регистров, когда, например, требуется одновременно воздействовать на бредовую и депрессивную части статуса, или при необходимости учесть органическую почву, соматическую патологию, пароксизмальную предрасположенность, экстрапирамидные неврологические нарушения и т.д.

Среди известных и давно применяемых у нас антидепрессантов на рисунке 4.4 представлены спектры нескольких новых или недостаточно известных на отечественном рынке препаратов, разнообразных по химической структуре и механизмам действия. В целом, необходимо отметить, что ни один из них не превосходит по общей эффективности классические антидепрессанты, а многие даже уступают им. Поэтому при лечении типичных вариантов эндогенных депрессий последнее поколение тимоаналептических средств можно рассматривать как препараты второй линии, когда применение трициклических антидепрессантов и средств, усиливающих их эффективность, оказалось безрезультатным или вызвало серьезные побочные эффекты. В виде первого курса большинство из новых антидепрессантов (обратимые ингибиторы МАО, селективные блокаторы пресинаптического захвата серотонина и др.) лучше применять лишь по особым показаниям. Например, при сопутствующей соматической патологии, или соматоформных расстройствах, хроническом алкоголизме с аффективными нарушениями, известной из анамнеза непереносимости препаратов, у лиц старшего возраста или атипичных депрессиях, например, при депрессивных состояниях невротического уровня с обсессивно-фобической симптоматикой, а также при тревожно-фобических расстройствах (панических атаках, нервной анорексии или булимии, вегето-диэнцефальных кризах, агорафобическом синдроме) и т.д. В случае тяжелых или особо резистентных эндогенных депрессий при неэффективности лечения мощными трициклическими антидепрессантами с использованием парентерального введения, по-видимому, более целесообразно применение ингибиторов МАО, проведение специальных противорезистентных мероприятий или электросудорожной терапии.

ОСНОВНЫЕ ПРИЕМЫ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ

По данным разных исследователей, около 30-40% больных депрессиями остаются резистентными к адекватной тимоаналептической терапии. При этом резистентность к первому препарату может достигать 40-60%. Применение шаблонной терапии или использование антидепрессантов по методу проб и ошибок часто приводит к развитию явлений терапевтической резистентности и хронификации депрессий. Вместе с тем, около10-15% депрессий, независимо от адекватности или интенсивности проводимой терапии, приобретают хроническое течение, т.е. продолжаются более 2 лет (Deniker P., Olie J.P.,1990).

По данным разных исследователей, около 30-40% больных депрессиями остаются резистентными к адекватной тимоаналептической терапии.

Депрессия считается ***резистентной***, если в течение двух последовательных курсов адекватной монотерапии фармакологически различными антидепрессантами (6-8 недель). отмечается отсутствие или недостаточность клинического эффекта. При оценке состояния по школе Гамильтона редукция симптоматики в этих случаях не превышает 50%. Под адекватностью терапии нужно понимать назначение антидепрессанта в соответствии с клиническими показаниями и особенностями спектра его психотропной, нейротропной и соматотропной активности, применение соответствующего диапазона доз с их наращиванием при неэффективности терапии за две недели до максимальных или парентеральным введением (см. табл. 4.5) и соблюдением сроков длительности курса (не менее 3-4 недель). Этот срок в большинстве случаев достаточен, чтобы зарегистрировать наличие какой-либо положительной динамики, но для развития отчетливого терапевтического эффекта нередко приходится ждать до 6-8 недель. Поэтому менять препарат через 3-4 недели можно только тогда, когда редукция симптоматики полностью отсутствует или отмечается ее усиление. В случае неадекватной и недостаточно интенсивной темоаналептической терапии речь может идти о ***псевдорезистентности***. Некоторые авторы к резистентным относят также часто рецидивирующие депрессии (более 3-4 раз в год).

Депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов адекватной монотерапии фармакологически различными антидеппрессантами (6-8 недель) отмечается отсутствие или недостаточность клинического эффекта

Ранее мы рассмотрели ряд клинических факторов, которые способствуют формированию резистентности. Известны своей плохой курабельностью депрессии, сопровождающиеся анестетической (деперсонализационной), сенесто-ипохондрической, обсессивно-фобической, дисфорической и другой гетерономной ядерному меланхолическому синдрому

симптоматикой или протекающие на фоне патологически измененной "почвы" (С.Г. Жислин, 1965), в том числе эндокринной или органической. По нашим данным такая "почва", помимо анамнестических, легких неврологических и электроэнцефалографических признаков, клинически может обнаруживаться в виде "гиперестетического" симптомокомплекса, т.е. появлением в структуре депрессии сенсорной гиперестезии, раздражительности, назойливости, аффективной лабильности, астенической симптоматики, инвертированности суточного ритма, сомато-вегетативной неустойчивости, элементарных галлюцинаций и психосенсорных расстройств. Психотические и бредовые депрессии также торпидны к тимоаналептической терапии и при них лучший эффект оказывают "большие" антидепрессанты или их сочетание с нейролептиками. Достаточно резистентны ажитированные депрессии позднего возраста, в том числе инволюционная меланхолия, а также так называемые "двойные депрессии", при которых, наряду с непрерывно текущими на амбулаторном (невротическом) уровне дистимическими расстройствами, наблюдаются частые эпизоды типичной эндогенной депрессии психотического уровня (Keller M.B. с соавт., 1983). Не исключено, что резистентность этих депрессий обусловлена наличием коморбидных расстройств, которые также требуют особого терапевтического подхода.

Становление терапевтической резистентности в случаях типичной эндогенной депрессии обычно идет по следующему стереотипу. Острота состояния и наиболее напряженные аффекты тревоги или тоски, а также связанные с ними расстройства купируются достаточно быстро уже в первые месяцы антидепрессивной терапии. В последующем, однако, темп редукции депрессии замедляется и на первый план выступает более инертная симптоматика: апатия, анергия, анестетические явления, ипохондрические или обсессивно-фобические нарушения. Эти расстройства, несмотря на проводимую терапию, могут персистировать довольно длительное время. Состояние приобретает черты монотонности, ригидности, симптоматика становится крайне инертной, застывшей, мало поддается каким-либо влияниям извне. Больные ничем не интересуются, ничто не меняет их однообразного состояния, радостные события не находят никакого отклика. В некоторых случаях настроение приобретает дисфорический оттенок с постоянным недовольством, брюзжанием, раздражительностью. Дальнейшая динамика состояния идет в сторону обеднения симптоматики, стирания ее проявлений и все более заметного нарастания апато-абулических нарушений, которые иногда напоминают картину процессуального дефекта. У многих больных эти расстройства углубляются явлениями госпитализма и патологической личностной фиксацией (Heimann H., 1974), а некоторые из них дают даже своеобразное "депрессивное развитие личности" (Weitbrecht H., 1967; Громова В.В., 1976).

Помимо знания ряда факторов, способствующих формированию резистентности, и клинических характеристик наиболее типичных вариантов, врачу нужно дифференцированно подходить к преодолению того или иного вида резистентности и знать последовательность проведения определенных противорезистентных мероприятий.

Помимо знания ряда факторов, способствующих формированию резистентности, и клинических характеристик наиболее типичных вариантов, врачу нужно дифференцированно подходить к преодолению того или иного вида резистентности и знать последовательность проведения определенных противорезистентных мероприятий.

Р.Я. Вовин, И.О. Аксенова (1982) выделяют три уровня истинной резистентности:

1) резистентность, связанная с индивидуальными фармакокинетическими реакциями (абсорбцией, распределением, метаболизмом, элиминацией). Для ее преодоления необходимо перейти к парентеральному (внутримышечному или внутривенному капельному) введению антидепрессантов;

2) резистентность, связанная с формой течения собственно эндогенной депрессии, требует проведения специальных противорезистентных мероприятий;

3) резистентность, связанная с фиксацией психопатологических проявлений опосредованными личностными механизмами. У таких больных тимоаналептическую терапию нужно сочетать с психотерапевтической коррекцией и социо-реабилитационными мероприятиями.

В теоретическом плане, если исключить явления псевдорезистентности, депрессия может быть резистентной:

1) только одному какому-либо препарату или к группе близких по химической структуре и основной направленности биохимического действия веществ;

2) к двум или более антидепрессантам различной химической структуры и действия;

3) к специальным средствам, повышающим эффективность антидепрессантов (литий, карбамазепин, трийодтиронин, предшественники нейромедиаторов и т. д.);

4) к сочетанию двух антидепрессантов (политимоаналепсии);

5) к сочетанию антидепрессанта с нелекарственными методами терапии (плазмаферез, лазеротерапия, фототерапия, депривация сна, нормо- и гипобарическая гипоксия и др.);

6) к электросудорожной терапии;

7) ко всем видам терапии.

Каждый новый уровень резистентности требует определенного пересмотра терапевтической тактики с учетом характера и адекватности предшествующей терапии.

Уровень (выраженность) терапевтической резистентности и, следовательно, степень рефрактерности депрессии к проводимым мероприятиям нарастает в этом ряду. Каждый новый уровень (виток) резистентности требует определенного пересмотра терапевтической тактики с учетом характера и адекватности предшествующей терапии. Кроме того, чем выше этот уровень, тем меньше шансов на успех любого терапевтического воздействия и тем больше должна быть настороженность врача в отношении правильности диагноза.

Можно предложить следующую примерную блок-схему (алгоритм) терапии больного с затяжной эндогенной депрессией, которая включает в себя 5 последовательных этапов (см. рис. 4.6).

1. В качестве первого курса обычно применяют классический трициклический антидепрессант с широким профилем биохимического действия (например, амитриптилин - при тревожных депрессиях и имипрамин - при тоскливых).

2. Через 3-4 недели можно попробовать антидепрессант более избирательного действия, блокирующий

ЭТАПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Рисунок 4.6

1-й ЭТАП

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ С ШИРОКИМ ПРОФИЛЕМ БИОХИМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И МОЩНЫМ ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ (АМИТРИПТИЛИН, ИМИПРАМИН, КЛОМИПРАМИН)

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ

ЕСЛИ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НЕДОСТАТОЧЕН, ТО:

ЕСТЬ ОСНОВАНИЯ ПРЕДПОЛОЖИТЬ, ЧТО БОЛЬНОМУ СВОЙСТВЕННА ПСЕВДОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, И ПЕРЕЙТИ К ПРОВЕДЕНИЮ 2-го ЭТАПА ТЕРАПИИ

2-й ЭТАП

АНТИДЕПРЕССАНТ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ (ДЕЗИПРАМИН, МАПРОТИЛИН, ДИБЕНЗЕПИН И ДР.)
- СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ (ФЛУОКСЕТИН, СЕРТРАЛИН, ФЛУВОКСАМИН И ДР.)
- ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЙ (БУПРОПИОН, АМИНЕПТИН)

СЛЕДУЕТ УТОЧНИТЬ ДИАГНОСТИКУ И ВЫЯВИТЬ ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ДОСТИЖЕНИЮ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА. ОТСУТСТВИЕ ТАКИХ ПРИЧИН ПОЗВОЛЯЕТ СЧИТАТЬ, ЧТО БОЛЬНОМУ СВОЙСТВЕННА ОТНОСИТЕЛЬНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ, И ПЕРЕЙТИ К 3-му ЭТАПУ ТЕРАПИИ

3-й ЭТАП

СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ*:
- СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ ИЛИ ИНГИБИТОР МАО + КАРБОНАТ ЛИТИЯ
- "НЬЮКАСЛСКИЙ КОКТЕЙЛЬ" (ТО ЖЕ + L-ТРИПТОФАН)
- ТО ЖЕ + КАРБАМАЗЕПИН
- ТРИЦИКЛИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ + ИНГИБИТОР МАО
- МИАНСЕРИН** + ТРИЦИКЛИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ ИЛИ ИНГИБИТОР МАО ИЛИ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ
- ТРИЦИКЛИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ + СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ

ОДНОМОМЕНТНАЯ ОТМЕНА:
- С ДИУРЕТИКАМИ
- С ТЕРАПИЕЙ "ПРИКРЫТИЯ"

СПЕЦИАЛЬНЫЕ РОТИВОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ЕРОПРИЯТИЯ:

КАРСТВЕННЫЕ***	НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ
РИЙОДТИРОНИН	- ДЕПРИВАЦИЯ СНА
ТРИПТОФАН	- ФОТОТЕРАПИЯ
ЕТИЛФЕНИДАТ	- ПЛАЗМАФЕРЕЗ
ДОФА	- НОРМОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ
ДРУГИЕ ОФАМИН-ИМУЛЯТОРЫ	- ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ
ЗЕРПИН	- РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ
БЛОКАТОРЫ	- РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
БЛОКАТОРЫ	
ММУНО-ОДУЛЯТОРЫ	
ТОКОФЕРОЛ	
ОЛИЕВАЯ СЛОТА	

МОНОТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ МАО

В СЛУЧАЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ОДНОГО ИЛИ ДВУХ МЕТОДОВ ТРЕТЬЕГО ЭТАПА ТЕРАПИИ СЛЕДУЕТ ПЕРЕХОДИТЬ К 4-му ЭТАПУ

4-й ЭТАП

ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

(МОНОЛАТЕРАЛЬНАЯ, РЕЖЕ БИЛАТЕРАЛЬНАЯ) В СЛУЧАЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПОСЛЕ КУРСА МОЖНО ПРИМЕНИТЬ АНТИДЕПРЕССАНТ (ЛУЧШЕ НЕ ИСПОЛЬЗОВАВШИЙСЯ РАНЕЕ)

СЛЕДУЕТ ДУМАТЬ О НАЛИЧИИ У ДАННОГО БОЛЬНОГО АБСОЛЮТНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

5-й ЭТАП

- ДЛИТЕЛЬНЫЕ КУРСЫ ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ;
- НОВЫЕ ВАРИАНТЫ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ (СМ. 3-Й ЭТАП);
- НОВЫЕ СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОРЕЗИСТЕНТНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ (СМ. 3-Й ЭТАП)

Последовательность перечисления значения не имеет

Блокатор пресинаптических α_2-адренорецепторов

Обычно присоединение к трициклическому антидепрессанту

преимущественно реаптейк норадреналина (дезипрамин, мапротилин, дибензепин и др.), серотонина (кломипрамин, флуоксетин, сертралин и др.) или дофамина (аминептин, бупропион), а также любой новый антидепрессант с атипичным механизмом действия.

При неэффективности следует уточнить диагностику и постараться выявить причины формирования резистентности, в том числе, исключить явления псевдорезистентности, связанные, например, с индивидуальными фармакокинетическими особенностями. При этом нужно убедиться, что больной принимает препарат регулярно и в достаточных дозах. Необходимо также исключить ситуационные, реактивные, личностные факторы, затягивающие депрессию, и другие заболевания, включая шизофрению, токсикоманию, деменцию, эндокринную патологию (например, гипотиреоидизм), метаболические нарушения, тяжелые соматические расстройства и взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

В случае отсутствия положительной информации ***резистентность*** следует расценить как ***относительную***, связанную с формой течения собственно эндогенной депрессии. Это позволяет перейти к ***третьему этапу*** терапии (т.е. собственно попыткам преодоления терапевтической резистентности), который включает либо применение сочетанной терапии, либо одномоментной отмены, либо специальных противорезистентных мероприятий, либо монотерапию ингибиторами МАО (любой вариант на выбор).

3.а. Сочетанная терапия.

* Присоединение к применяемому антидепрессанту (лучше с серотонинергическим действием или ингибитору МАО) карбоната лития. Уже небольшие дозы лития (концентрация в крови 0,4-0,6 ммоль/л) в течение нескольких дней могут привести к улучшению в состоянии больного. Иногда к этому добавляют L-триптофан в дозе 3 г в сутки (Ньюкаслский или "серотониновый" коктейль). Курс терапии обычно не превышает 4 недель. Проводить комбинацию антидепрессантов с литием нужно осторожно, поскольку повышенные дозировки могут привести к развитию нейротоксических реакций (миоклонические мышечные подергивания, атаксия, ажитация, спутанность), а при сочетании с L-триптофаном - к "серотониновому" неврологическому синдрому. Считается, что литий может менять рецепторную чувствительность постсинаптической мембраны и способствовать высвобождению серотонина, воздействуя на пресинаптические рецепторы.

* Присоединение карбамазепина (финлепсин, тегретол) в дозе 400-2000 мг/сут в течение 3-4 недель или карбамазепина и лития.

* Присоединение к трициклическому антидепрессанту, ингибитору МАО или серотонинергическому антидепрессанту миансерина (леривон), блокатора альфа-2-пресинаптических адренорецепторов. Одновременное пресинаптическое и постсинаптическое воздействия могут усиливать норадренергическую и серотонинергическую нейропередачу. Доза трициклического антидепрессанта обычно не превышает

Примечание. *) При проведении любой сочетанной терапии, включая политимоаналепсию, лучше использовать антидепрессанты с коротким периодом полувыведения (см. табл. 4.5)

150 мг/сут, а миансерина – 60-90 мг/сут. Другие антидепрессанты используются в стандартных дозах.

* Присоединение к трициклическому антидепрессанту (лучше норадренергической направленности действия, например, дезипрамину) селективного ингибитора обратного захвата серотонина. Такую комбинацию следует проводить с осторожностью, т.к. потенциально возможно увеличение токсических эффектов вследствие лекарственного взаимодействия (обе группы антидепрессантов метаболизируются преимущественно ферментативной системой цитохромов P450IID6). Поэтому дозу трициклического антидепрессанта не следует повышать больше 150 мг/сут.

* Присоединение к трициклическому антидепрессанту необратимых ингибиторов МАО (ниаламид, транилципромин). Чтобы избежать тяжелых побочных эффектов такой терапии, нужно руководствоваться следующими правилами:

- строго соблюдать диету (исключить копчености, сыры, кофе, бобовые и другие тираминсодержащие продукты);

- исключить прием психостимулирующих и аноректических препаратов;

- присоединять ингибиторы МАО к трициклическому антидепрессанту, а не наоборот, или начинать курс с их одновременного применения (в противном случае следует сделать двухнедельный перерыв);

- начинать терапию нужно с минимальных доз, постепенно их повышая, максимальные дозы не должны превышать половинной дозы препаратов при монотерапии;

- ингибитор МАО обычно назначают в 2 приема - утром и днем, трициклический антидепрессант - однократно, на ночь;

- желательно избегать применения нейролептиков;

- комбинирование трицикликов и ингибиторов МАО редко эффективно после применения Ньюкаслского или "серотонинового" коктейля (см. выше).

Одномоментная отмена психотропных средств является достаточно мощным редством преодоления терапевтической резистентности и у половины больных приводит к резкому обрыву депрессивной симптоматики или к инверсии фазы.

3.6. Одномоментная отмена.

Одномоментная отмена психотропных средств является достаточно мощным средством преодоления терапевтической резистентности и у половины больных приводит к резкому обрыву депрессивной симптоматики или к инверсии фазы. Этап "насыщения" составляет 10-14 дней и включает в себя наращивание доз трициклических антидепрессантов и корректоров холинолитического действия до максимально переносимых (появление побочных эффектов). Иногда к этому присоединяют нейролептики (как правило, трифлуоперазин). Затем всю терапию одновременно отменяют (для усиления эффекта отмены иногда дополнительно назначают диуретики, обильное питье или капельницы с физиологическим раствором). Критическая редукция депрессивной симптоматики обычно наступает на 5-10-й день после отмены. Для коррекции выраженных сомато-вегетативных расстройств назначают симптоматические средства или бензодиазепины (феназепам, тофизепам). В качестве терапии "прикрытия" для профилактики

Специальные противорезистентные ероприятия включают присоединение разхличных ›карственных средств, повышающих эффективность антидепрессантов, и применение немедикаментозных методов терапии.

инверсии фазы у биполярных больных иногда с самого начала применяют соли лития, реже - карбамазепин и вальпроат натрия, а у больных с органически неполноценной почвой - препараты нейрометаболического действия (пирацетам, фенибут, пиридитол).

3.в. Специальные противорезистентные мероприятия включают присоединение различных лекарственных средств, повышающих эффективность антидепрессантов, и применение немедикаментозных методов терапии.

К первой группе относятся следующие вещества:

- ***трийодтиронин*** (25-50 мкг/сут, курс - 1 месяц), гормон щитовидной железы. Эффект обычно наступает в первые дни лечения. Препарат мешает связыванию антидепрессантов с белками крови и повышает их свободную фракцию в крови. В процессе терапии нередко развиваются явления гипертиреоидизма (головные боли, гипергидроз, тремор, тахикардия, аритмия, боли в сердце), возможно повышение артериального давления.

- ***L-триптофан*** (4-7 г/сут), предшественник серотонина, лучше применять в сочетании с никотинамидом (1-4 г/сут), который препятствует периферическому разрушению триптофана путем конкурентного ферментного ингибирования. Курс терапии составляет 3-4 недели. Побочные явления могут проявиться в виде сонливости, вялости, тошноты, атаксии, мышечных подергиваний, тремора, нейротоксических реакций. При сочетании с ингибиторами МАО возможно развитие "серотонинового" неврологического синдрома. С этой же целью иногда применяют и другой предшественник серотонина - ***5 -окситриптофан*** (200-1000 мг/сут).

- ***метилфенидат*** (меридил, центедрин) применяется в дозе 20-30 мг/сут утром и днем, а в вечернее время однократно назначают трициклический антидепрессант в средней дозе. Эффект обычно наступает в первые дни терапии, курс - 2-3 недели. Метилфенидат повышает содержание трицикликов в плазме крови. Среди побочных явлений возможно повышение артериального давления и усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики.

- ***L-дофа***, предшественник дофамина (до 3,5-4 г/сут). Чаще используются комбинированные препараты - наком и мадопар (леводопа с периферическими ингибиторами его разрушения). Курс - около одного месяца. Наилучшие результаты достигаются при длительных заторможенных депрессиях у биполярных больных с субклиническими признаками паркинсонизма. Побочные явления: тошнота, рвота, головная боль, гипергидроз, обострение психотической симптоматики, бессонница. Нежелательно сочетание L-дофа с ингибиторами МАО и пиридоксином (витамином B_6).

В этих же целях иногда используются и другие дофаминстимулирующие средства – бромкриптин (парлодель), пирибедил, L-тирозин и перголид.

- ***резерпин*** (5-10 мг в/м 2-4 дня подряд) в сочетании с трициклическим антидепрессантом может привести к критическому выходу из депрессии. Резерпин препятствует транспорту всех моноаминовых нейромедиаторов в

депонирующие гранулы, вследствие чего при блокаде реаптейка антидепрессантами резко усиливается выброс свободных нейромедиаторов в синаптическую щель. Побочные эффекты: снижение артериального давления, усиление тревоги и др.

- ***бета-блокаторы*** - пропранолол (анаприлин, обиздан, индерал) и окспренолол (тразикор) повышают чувствительность и количество бета-рецепторов. В дозе 40-120 мг/сут оказывают выраженный дополнительный анксиолитический эффект.

- ***альфа-адреноблокаторы*** - пирроксан в дозах 60-90 мг/сут повышает эффективность трициклических антидепрессантов и уменьшает выраженность симпатикотонии. Длительность курса составляет около двух недель, эффект наступает быстро, в течение нескольких часов. Лучшие результаты достигаются у больных с анергической депрессией. Возможно понижение артериального давления.

- ***иммуномодуляторы*** - левомизол (декарис), продигиозан, тактивин, тимоген, тималин и др. Левамизол применяется по 150 мг/сут 2-3 дня подряд с последующим 4-5-дневным перерывом. Эффект наступает не ранее 1-2 месяцев лечения. Возможно развитие лейкопении и агранулоцитоза. Тактивин вводится подкожно по 1 мл (100 мкг) в сутки на фоне продолжающейся антидепрессивной терапии. Эффект обычно развивается в течение первых двух недель лечения. Оба препарата обладают собственным слабым психостимулирующим действием.

- ***альфа-токоферол (витамин Е)*** - естественный мембранный антиоксидант, применяют по 600-800 мг/сут 50 %-ного масляного раствора (по 200 мг 3-4 раза в день) в течение 3-4 недель. Первые признаки улучшения состояния у респондеров развиваются уже через неделю терапии. Максимальный эффект наступает через 3-4 недели. Побочных явлений не отмечено. Считается, что альфа-токоферол нормализует процессы перекисного окисления липидов, которые ответственны за функциональную активность нейрональных мембран.

Ко второй группе (***немедикаментозные методы***) относятся:

- депривация сна (полная и частичная);

- фототерапия (лечение ярким белым светом);

- плазмаферез;

- нормо- и гипобарическая гипоксия;

- лазеротерапия;

- рефлексотерапия;

- разгрузочно-диетическая терапия (РДТ) и др.

Подробное изложение этих и других нелекарственных методов не является задачей настоящей работы.

3.г. Курс монотерапии ингибиторами МАО.

3-4-недельный курс монотерапии обратимыми или необратимыми ингибиторами МАО (особенно, если речь идет об атипичной депрессии).

В случае неэффективности одного или двух методов третьего этапа терапии следует переходить к четвертому этапу.

4. **После 1-2 недельной отмены терапии провести** полноценный курс монолатеральной или билатеральной **электросудорожной терапии** (ЭСТ) - 8-12 процедур через день с развернутым судорожным синдромом. Считается, что ЭСТ изменяет чувствительность рецепторов постсинаптической мембраны, и поэтому, в случае необходимости, после курса можно применить еще один антидепрессант (лучше неиспользовавшийся ранее).

При неэффективности этого курса следует думать о наличии у данного больного ***абсолютной резистентности.*** Необходимо еще раз уточнить диагностику, провести тщательные дополнительные параклинические исследования с целью исключения органической или соматической патологии. В терапевтическом плане (5-й этап) следует проводить **более** длительные курсы новой тимоаналептической или политимоаналептической терапии, а также не использованные ранее специальные противорезистентные мероприятия.

Каждый этап лечения длится в среднем 3-4 недели, поэтому при тяжелых депрессиях, во избежание их затягивания и суицидальных попыток, к проведению ЭСТ (4-й этап), в соответствии со схемой, можно приступить уже через 2-3 месяца терапии.

Каждый этап лечения длится в среднем 3-4 недели, **поэтому** при тяжелых депрессиях, во избежание их затягивания и суицидальных попыток, к проведению ЭСТ (4-й этап), в соответствии со схемой, можно приступить уже через **2-3 месяца** терапии.

Следует подчеркнуть, что четкого, клинически и **биологически верифицированного, понятия терапевтической резистентности при депрессиях до сих пор не существует, это определяется крайним многообразием факторов, ее формирующих. Почти в половине случаев резистентным депрессиям сопутствует скрытая соматическая патология, большую роль в их развитии играют психологические и личностные механизмы. Поэтому одни биологические способы преодоления терапевтической резистентности без комплексного воздействия на соматическую сферу, необходимой модификации социально-психологической ситуации и интенсивной психотерапевтической коррекции вряд ли могут быть полностью эффективными и привести к становлению устойчивой ремиссии.**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

В формировании клинического эффекта антидепрессантов важную роль, как уже мечалось выше, играют побочные явления. Их возникновение обусловлено, в основном, силой ілокирующего влияния на рецепторы риферической нервной системы и для каждого сонкретного препарата о многом определяется индивидуальными собенностями профиля го фармакологической активности.

В формировании целостного клинического эффекта антидепрессантов важную роль, как уже отмечалось выше, играют побочные явления. Их возникновение обусловлено, в основном, силой блокирующего влияния на рецепторы периферической нервной системы и для каждого конкретного препарата во многом определяется индивидуальными особенностями профиля его фармакологической активности (см. табл. 4.2). В общем виде для трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО и новых серотонинергических антидепрессантов основные группы побочных эффектов и тактика их курации представлены в таблице 4.6, а профили наиболее характерных побочных явлений отдельных препаратов - в таблице 4.7.

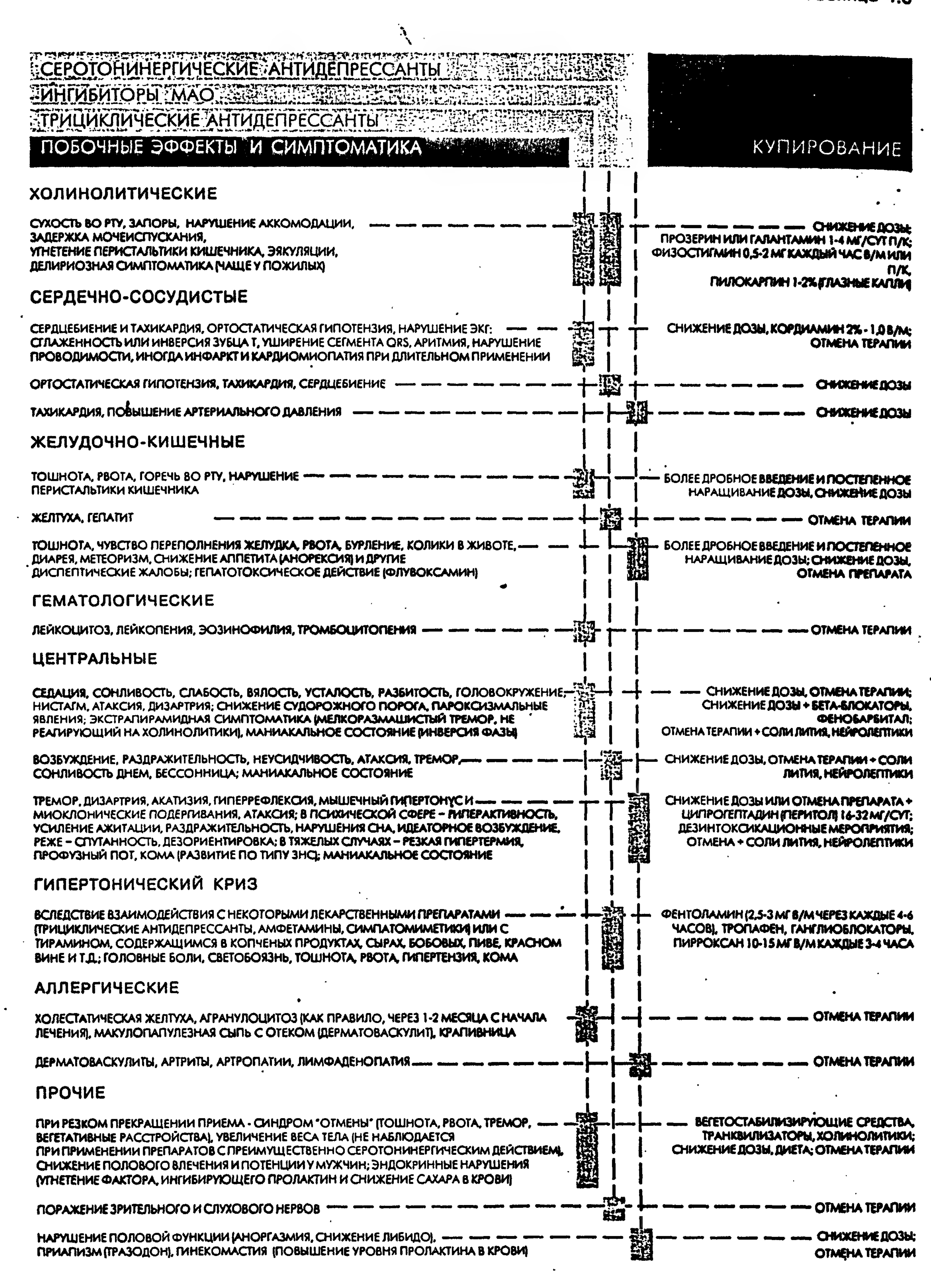
Большинство побочных эффектов трициклических антидепрессантов зано с их влиянием на егетативную нервную систему.

Большинство побочных эффектов ***трициклических антидепрессантов*** связано с их влиянием на вегетативную нервную систему. К ним относятся, например, ***ортостатическая гипотензия***, возникающая чаще у пожилых людей и больных гипертонической болезнью при нарушении функции левого желудочка и особенно при сочетанном применении с диуретиками и сосудорасширяющими средствами. При терапии трициклическими антидепрессантами эти явления встречаются в начале терапии, а при использовании ингибиторов МАО - на второй неделе лечения.

Холинолитические побочные явления чаще наблюдаются при применении достаточно высоких доз трициклических антидепрессантов (200-300 мг/сут) в виде сухости слизистых оболочек полости рта, уменьшения потоотделения, тахикардии, затрудненного мочеиспускания (атония мочевого пузыря), нечеткости зрения (нарушение аккомодации), ахалазии пищевода, запоров вследствие атонии кишечника и угнетения перистальтики вплоть до картины паралитического илеуса. Во всех случаях они обратимы и быстро исчезают при снижении дозы или временной отмене препарата. Стойкая задержка мочи у предрасположенных больных купируется подкожным введением 0,25-1 мл 1% раствора галантамина (нивалин) или 1 мл 0,05% раствора прозерина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Таблица 4.6



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И СИМПТОМАТИКА	ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	ИНГИБИТОРЫ МАО	СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	КУПИРОВАНИЕ
ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ				
СУХОСТЬ ВО РТУ, ЗАПОРЫ, НАРУШЕНИЕ АККОМОДАЦИИ, ЗАДЕРЖКА МОЧЕИСПУСКАНИЯ, УГНЕТЕНИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКИ КИШЕЧНИКА, ЭЯКУЛЯЦИИ, ДЕЛИРИОЗНАЯ СИМПТОМАТИКА (ЧАЩЕ У ПОЖИЛЫХ)	+	+		СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ; ПРОЗЕРИН ИЛИ ГАЛАНТАМИН 1-4 МГ/СУТ П/К; ФИЗОСТИГМИН 0,5-2 МГ КАЖДЫЙ ЧАС В/М ИЛИ П/К, ПИЛОКАРПИН 1-2% (ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ)
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ				
СЕРДЦЕБИЕНИЕ И ТАХИКАРДИЯ, ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ, НАРУШЕНИЕ ЭКГ: СГЛАЖЕННОСТЬ ИЛИ ИНВЕРСИЯ ЗУБЦА T, УШИРЕНИЕ СЕГМЕНТА QRS, АРИТМИЯ, НАРУШЕНИЕ ПРОВОДИМОСТИ, ИНОГДА ИНФАРКТ И КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ	+			СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ, КОРДИАМИН 2% - 1,0 В/М; ОТМЕНА ТЕРАПИИ
ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ, ТАХИКАРДИЯ, СЕРДЦЕБИЕНИЕ		+		СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ
ТАХИКАРДИЯ, ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ			+	СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ				
ТОШНОТА, РВОТА, ГОРЕЧЬ ВО РТУ, НАРУШЕНИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКИ КИШЕЧНИКА	+			БОЛЕЕ ДРОБНОЕ ВВЕДЕНИЕ И ПОСТЕПЕННОЕ НАРАЩИВАНИЕ ДОЗЫ, СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ
ЖЕЛТУХА, ГЕПАТИТ		+		ОТМЕНА ТЕРАПИИ
ТОШНОТА, ЧУВСТВО ПЕРЕПОЛНЕНИЯ ЖЕЛУДКА, РВОТА, БУРЛЕНИЕ, КОЛИКИ В ЖИВОТЕ, ДИАРЕЯ, МЕТЕОРИЗМ, СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА (АНОРЕКСИЯ) И ДРУГИЕ ДИСПЕПТИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ; ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ (ФЛУВОКСАМИН)			+	БОЛЕЕ ДРОБНОЕ ВВЕДЕНИЕ И ПОСТЕПЕННОЕ НАРАЩИВАНИЕ ДОЗЫ; СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ, ОТМЕНА ПРЕПАРАТА
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ				
ЛЕЙКОЦИТОЗ, ЛЕЙКОПЕНИЯ, ЭОЗИНОФИЛИЯ, ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ	+			ОТМЕНА ТЕРАПИИ
ЦЕНТРАЛЬНЫЕ				
СЕДАЦИЯ, СОНЛИВОСТЬ, СЛАБОСТЬ, ВЯЛОСТЬ, УСТАЛОСТЬ, РАЗБИТОСТЬ, ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, НИСТАГМ, АТАКСИЯ, ДИЗАРТРИЯ; СНИЖЕНИЕ СУДОРОЖНОГО ПОРОГА, ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ; ЭКСТРАПИРАМИДНАЯ СИМПТОМАТИКА (МЕЛКОРАЗМАШИСТЫЙ ТРЕМОР, НЕ РЕАГИРУЮЩИЙ НА ХОЛИНОЛИТИКИ), МАНИАКАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ (ИНВЕРСИЯ ФАЗЫ)	+			СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ, ОТМЕНА ТЕРАПИИ; СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ + БЕТА-БЛОКАТОРЫ, ФЕНОБАРБИТАЛ; ОТМЕНА ТЕРАПИИ + СОЛИ ЛИТИЯ, НЕЙРОЛЕПТИКИ
ВОЗБУЖДЕНИЕ, РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ, НЕУСИДЧИВОСТЬ, АТАКСИЯ, ТРЕМОР, СОНЛИВОСТЬ ДНЕМ, БЕССОННИЦА; МАНИАКАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ		+		СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ, ОТМЕНА ТЕРАПИИ + СОЛИ ЛИТИЯ, НЕЙРОЛЕПТИКИ
ТРЕМОР, ДИЗАРТРИЯ, АКАТИЗИЯ, ГИПЕРРЕФЛЕКСИЯ, МЫШЕЧНЫЙ ГИПЕРТОНУС И МИОКЛОНИЧЕСКИЕ ПОДЕРГИВАНИЯ, АТАКСИЯ; В ПСИХИЧЕСКОЙ СФЕРЕ – ГИПЕРАКТИВНОСТЬ, УСИЛЕНИЕ АЖИТАЦИИ, РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ, НАРУШЕНИЯ СНА, ИДЕАТОРНОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ, РЕЖЕ – СПУТАННОСТЬ, ДЕЗОРИЕНТИРОВКА; В ТЯЖЕЛЫХ СЛУЧАЯХ – РЕЗКАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ, ПРОФУЗНЫЙ ПОТ, КОМА (РАЗВИТИЕ ПО ТИПУ ЗНС); МАНИАКАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ			+	СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ ИЛИ ОТМЕНА ПРЕПАРАТА + ЦИПРОГЕПТАДИН (ПЕРИТОЛ) 16-32 МГ/СУТ; ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ; ОТМЕНА + СОЛИ ЛИТИЯ, НЕЙРОЛЕПТИКИ
ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ				
ВСЛЕДСТВИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С НЕКОТОРЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ, АМФЕТАМИНЫ, СИМПАТОМИМЕТИКИ) ИЛИ С ТИРАМИНОМ, СОДЕРЖАЩИМСЯ В КОПЧЕНЫХ ПРОДУКТАХ, СЫРАХ, БОБОВЫХ, ПИВЕ, КРАСНОМ ВИНЕ И Т.Д.; ГОЛОВНЫЕ БОЛИ, СВЕТОБОЯЗНЬ, ТОШНОТА, РВОТА, ГИПЕРТЕНЗИЯ, КОМА		+		ФЕНТОЛАМИН (2,5-3 МГ В/М ЧЕРЕЗ КАЖДЫЕ 4-6 ЧАСОВ), ТРОПАФЕН, ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ, ПИРРОКСАН 10-15 МГ В/М КАЖДЫЕ 3-4 ЧАСА
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ				
ХОЛЕСТАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА, АГРАНУЛОЦИТОЗ (КАК ПРАВИЛО, ЧЕРЕЗ 1-2 МЕСЯЦА С НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ), МАКУЛОПАПУЛЕЗНАЯ СЫПЬ С ОТЕКОМ (ДЕРМАТОВАСКУЛИТ), КРАПИВНИЦА	+			ОТМЕНА ТЕРАПИИ
ДЕРМАТОВАСКУЛИТЫ, АРТРИТЫ, АРТРОПАТИИ, ЛИМФАДЕНОПАТИЯ			+	ОТМЕНА ТЕРАПИИ
ПРОЧИЕ				
ПРИ РЕЗКОМ ПРЕКРАЩЕНИИ ПРИЕМА - СИНДРОМ "ОТМЕНЫ" (ТОШНОТА, РВОТА, ТРЕМОР, ВЕГЕТАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА), УВЕЛИЧЕНИЕ ВЕСА ТЕЛА (НЕ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ), СНИЖЕНИЕ ПОЛОВОГО ВЛЕЧЕНИЯ И ПОТЕНЦИИ У МУЖЧИН; ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ (УГНЕТЕНИЕ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО ПРОЛАКТИН И СНИЖЕНИЕ САХАРА В КРОВИ)	+			ВЕГЕТОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ, ХОЛИНОЛИТИКИ; СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ, ДИЕТА; ОТМЕНА ТЕРАПИИ
ПОРАЖЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО И СЛУХОВОГО НЕРВОВ		+		ОТМЕНА ТЕРАПИИ
НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ (АНОРГАЗМИЯ, СНИЖЕНИЕ ЛИБИДО), ПРИАПИЗМ (ТРАЗОДОН), ГИНЕКОМАСТИЯ (ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА В КРОВИ)			+	СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ; ОТМЕНА ТЕРАПИИ

У пожилых лиц уже при применении небольших доз особенно в вечерние часы может появляться мерцающая ***делириозная симптоматика*** (спутанность, неполная ориентированность в месте, времени и собственной личности, усиление тревоги, ажитации, элементы галлюцинаторного или иллюзорно-бредового восприятия). Реже, как правило, при передозировке развивается картина типичного атропиноподобного делирия с устрашающими зрительными галлюцинациями. Лечение заключается в отмене антидепрессанта, назначении дезинтоксикационной терапии и холиномиметических средств (внутривенное введение физостигмина). Последний, однако, часто вызывает тошноту, рвоту, диарею, брадикардию, может обострить астму или спровоцировать судорожный синдром.

Около 10% больных, принимающих трициклические антидепрессанты, страдают мелкоразмашистым быстрым ***тремором***, который уменьшается при присоединении небольших доз фенобарбитала или пропранолола (обзидан, анаприлин). При передозировке тремор может приобретать генерализованный характер, появляются дизартрия, миоклонические подергивания и другие неврологические симптомы.

К довольно серьезным побочным эффектам следует отнести ***нарушение сердечной проводимости***. Дело в том, что трициклические антидепрессанты имеют свойство накапливаться в сердечной мышце, при этом их концентрация там более, чем в 100 раз превышает содержание в плазме крови. Резкое угнетение активности парасимпатической нервной системы приводит к развитию тахикардии и появлению эктопических импульсов. Кроме того, большие дозы трицикликов обладают собственным хинидиноподобным эффектом, с которым связывают замедление желудочковой проводимости (вплоть до блокады) и отрицательный инотропный эффект. Известно, что все антиаритмические средства I типа (хинидин, прокаинамид, дизопирамид), свойства которых разделяют трициклические антидепрессанты, в 10% случаях дают проаритмические эффекты, особенно у больных после инфаркта миокарда, что может привести к летальному исходу (Glassman A.H., 1993). На ЭКГ отмечаются удлинение сегмента QRS и интервала R-Q, уширение зубца T, экстрасистолы и другие формы аритмии, признаки нарушения атриовентикулярной проводимости. Все эти явления обычно развиваются в первый месяц лечения при применении высоких доз и исчезают в течение нескольких недель после отмены препарата. Тем не менее, именно с нарушением сердечной проводимости связываются отдельные случаи внезапной смерти при применении трициклических антидепрессантов. При более длительной терапии антидепрессантами описаны наблюдения развития кардиомиопатии с атрофией левого желудочка, ишемических нарушений и даже инфаркта миокарда (Саарма Ю.М., 1988).

Большие дозы [три]цикликов обладают собственным [х]инидиноподобным [э]ффектом, с которым [свя]зывают замедление желудочковой [прово]димости (вплоть до блокады) и отрицательный [ин]отропный эффект. Известно, что все антиаритмические [средств]а I типа (хинидин, прокаинамид, [дизоп]ирамид), свойства [ко]торых разделяют трициклические [антиде]прессанты, в 10% случаях дают [п]роаритмические [эффе]кты, особенно у [больных] после инфаркта [миок]арда, что может [приве]сти к летальному исходу.

Изменения крови в виде анемии, лейкопении и эозинофилии отмечаются весьма редко и быстро исчезают при отмене препарата. Лекарственный агранулоцитоз описан в единичных наблюдениях при применении имипрамина, а тромбоцитопения - при терапии доксепином. При применении имипрамина наблюдались случаи венозного тромбоза и тромбоэмболии.

Изредка возникают ***кожные аллергические реакции*** по типу макулопапулезной сыпи с отеком, дерматоваскулита или в виде повышенной чувствительности к солнечному облучению.

У некоторых больных трициклические антидепрессанты могут снижать порог судорожной активности и вызывать ***пароксизмальные явления*** (особенно у предрасположенных больных).

Среди более редких побочных эффектов нужно отметить множественный ***кариес зубов***, развивающийся вследствие длительной ксеростомии (сухость во рту).

У некоторых больных наблюдаются ***обменно-эндокринные нарушения*** в виде задержки жидкости с небольшой отечностью тканей, увеличения веса тела в связи с повышением аппетита, дисменорея, а также дисфункция половой сферы, включая снижение либидо, нарушение эрекции, задержку эякуляции, аноргазмию. Эти расстройства преходящи и обычно устраняются витаминами группы В, присоединением небольших доз мочегонных средств или дигидроэрготамина (10-20 капель 3 раза в день).

Более редки идиосинкратические ***гепатиты***, вследствие аллергического холангита, которые сопровождаются повышением печеночных функциональных проб. Гепатоцеллюлярные нарушения более свойственны гидразиновым игнибиторам МАО.

Поскольку трициклические антидепрессанты проникают через плаценту и в молако кормящей матери (ребенок получает примерно 1% от дозы матери), при беременности и кормлении грудью их применение требует особой осторожности. Хотя тератогенных эффектов зарегистрировано не было, по-видимому, следует избегать назначения антидепрессантов в первый триместр беременности.

Повышенную осторожность нужно соблюдать при сочетании трициклических антидепрессантов с другими лекарственными средствами. Многие препараты способны менять фармакокинетику антидепрессантов, увеличивая или уменьшая содержание их свободной фракции в плазме крови.

Повышенную осторожность нужно соблюдать при ***сочетании трициклических антидепрессантов с другими лекарственными средствами***. Многие препараты способны менять фармакокинетику антидепрессантов, увеличивая или уменьшая содержание их свободной фракции в плазме крови (см. главу о прогнозе).

Некоторые фармакодинамические лекарственные взаимодействия антидепрессантов отражены в таблице 4.3. Они связаны в основном с действием на различные виды центральных и периферических рецепторов. Силу блокирующего влияния на них отдельных препаратов и, следовательно, вероятность возникновения того или иного лекарственного взаимодействия можно оценить по таблице 4.2. Более подробно лекарственные взаимодействия антидепрессантов приведены в таблице 9.2.

Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие опиатных аналгетиков, антиаритмических средств и непрямых антикоагулянтов. Совместное применение их с антигистаминными и антипаркинсоническими препаратами может вызвать сильную седацию и усилить холинолитические побочные эффекты (задержка мочи, спутанность и т.д.).

Гипотензивный эффект препаратов гуанетидинового ряда (октадин, изобарин) снижается при применении норадренергических антидепрессантов. Наиболее слабым в этом отношении влиянием обладают доксепин, миансерин, тримипрамин, а также новые серотонинергические и дофаминергические (бупропион) антидепрессанты. Тримипрамин, доксепин, дезипрамин, имипрамин, амитриптилин и миансерин снижают гипотензивное действие клонидина (клофелин), метилдофа (допегит), гуанабенза (витензин) и гуанфацина (тенекс). Амитриптилин, доксепин, тримипрамин, тразодон могут значительно потенцировать антигипертензивное действие альфа-1-адреноблокаторов (празозина и теразозина), вызвать резкое понижение артериального давления и усиление явлений ортостатической гипотензии.

Прессорные эффекты прямых симпатомиметиков усиливаются антидепрессантами, поэтому следует избегать их совместного внутривенного применения. Прессорные эффекты непрямых симпотомиметиков (эфедрин, тирамин и др.), напротив, блокируются антидепрессантами трициклического и тетрациклического строения. При сочетании доксепина, нортриптилина и других антидепрессантов с препаратами сульфонамочевины (бутамид, букарбан) возможно усиление их гипогликемических эффектов. Антидепрессанты с сильным холинолитическим действием препятствуют всасыванию леводопа и фенилбутазона.

При применении необратимых ингибиторов МАО, помимо холинолитических побочных эффектов могут развиваться так называемые тираминовые или "сырные" реакции, связанные с несовместимостью с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими тирамин (копчености, сыр, кофе, шоколад, дрожжи, бобовые, красное вино, пиво и т.д.), а также препаратами с симпатомиметическими свойствами.

При применении ***необратимых ингибиторов МАО,*** помимо холинолитических побочных эффектов, могут развиваться так называемые ***тираминовые или "сырные" реакции,*** связанные с несовместимостью с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими тирамин (копчености, сыр, кофе, шоколад, дрожжи, бобовые, красное вино, пиво и т.д.), а также препаратами с симпатомиметическими свойствами (адреналин, мезатон, фентоламин, эфедрин, фенамин, изадрин, резерпин, нафтизин, лобелин, цититон, бемегрид и др.). При совместном назначении этих веществ с ингибиторами МАО возможны развитие гипертонического криза, острое повышение внутриглазного давления, сердечная аритмия, стенокардия, церебрально-сосудистые нарушения.

Легкие "сырные" реакции быстро купируются назначением 1-2 таблеток блокатора кальциевых каналов - нифедипина (коринфар). В более тяжелых случаях необходимо применение фентоламина (5 мг в/м или в/в) и других адреноблокаторов (пирроксан, тропафен) или ганглиоблокирующих средств (димеколин, пентамин).

Кроме "сырных" реакций, ингибиторы МАО могут вызывать ортостатическую гипотензию, повышение веса тела, бессонницу, нарушение половой сферы, сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания, тошноту, нарушения двигательной координации, отеки; реже - миоклонические подергивания, потливость, ощущение жара или холода, акатизию, нейропатию, связанную с дефицитом витамина B_6 (см. табл. 4.6).

В отличие от трициклических антидепрессантов, которые достаточно часто (особенно при пероральном введении) вызывают некоторую заторможенность, сонливость, слабость, вялость, чувство усталости, разбитости в течение дня, применение ингибиторов МАО, напротив, обычно сопровождается психомоторным возбуждением, раздражительностью, неуступчивостью, усилением бессонницы и

тревоги. При биполярном течении аффективного психоза ингибиторы МАО нередко приводят к развитию инверсии фазы.

Одновременное применение ингибиторов МАО с нейролептиками может привести к усилению экстрапирамидных расстройств, развитию судорожного синдрома и делирия. Сочетание с дофаминстимуляторами (например, леводопа) может вызвать развитие психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики. Ингибиторы МАО усиливают гипотензивное действие клонидина (клофелин), октадина и метилдофа. Кроме того, ингибиторы МАО несовместимы со средствами общего наркоза (например, фторотаном), барбитуратами, наркотическими аналгетиками, алкоголем, так как усиливается их токсическое действие. Ингибиторы МАО потенцируют гипогликемические эффекты инсулина и сульфаниламидных препаратов. Выраженная гипертермия с летальным исходом может развиться при сочетании ингибиторов МАО с опиатными препаратами - меперидином и декстрометорфаном. При сочетании с буспироном были замечены случаи повышения артериального давления. Следует избегать совместного применения ингибиторов МАО с препаратами женьшеня из-за развития явлений гиперстимуляции нервной системы.

При сочетании ингибиторов МАО с трициклическими антидепрессантами могут возникать тяжелые вегетативные расстройства, резкая гипертензия, судороги, гиперпирексия, нейротоксические реакции, описаны случаи летального исхода, поэтому их можно назначать не ранее, чем через две недели после отмены ингибиторов МАО, когда восстанавливается активность фермента.

При сочетании ингибиторов МАО с трициклическими антидепрессантами могут возникать тяжелые вегетативные расстройства, резкая гипертензия, судороги, гиперпирексия, нейротоксические реакции, описаны случаи летального исхода, поэтому их можно назначать не ранее, чем через две недели после отмены ингибиторов МАО, когда восстанавливается активность фермента. При лечении гипертонических кризов, вызванных подобной лекарственной или пищевой (тираминовой) несовместимостью, используют препараты адреноблокирующего действия (1 мл 0,5% раствора фентоламина внутривышечно или внутривенно; 2-3 мл 1% раствора пирроксана внутримышечно; 1-2% раствора тропафена подкожно или внутримышечно) или ганглиоблокирующие средства (0,5-1 мл 1% раствора димеколина внутримышечно; 0,5-1 мл 5% раствора пентамина внутримышечно).

Следует отметить, что при лечении ниаламидом (нуредал), единственным доступным у нас необратимым ингибитором МАО, в сравнении с другими препаратами, реакции несовместимости наблюдаются наиболее редко. При применении современных обратимых ингибиторов МАО (моклобемид, пиразидол, брофаромин, толоксатон) эти побочные эффекты практически не встречаются. Циметидин (тагамет) способен увеличивать период полувыведения моклобемида и других обратимых ингибиторов МАО. При применении высоких доз симпатомиметических аминов (особенно эфедрина) моклобемид может усиливать их клинические (прессорные) эффекты.

Многие из атипичных новых антидепрессантов не имеют перечисленных в таблице церебральных, сердечно-сосудистых или висцеро-вегетативных токсических реакций и лишены холинолитических побочных явлений, которые зависят от воздействия на мускариновые рецепторы.

Многие из атипичных новых антидепрессантов и особенно ***селективные ингибиторы обратного захвата серотонина***, не имеют перечисленных в таблице 4.6 церебральных, сердечно-сосудистых или висцеро-вегетативных токсических реакций и лишены холинолитических побочных явлений, которые зависят от воздействия на мускариновые рецепторы (см. табл. 4.2). Поэтому, в целом, их переносимость значительно выше, с чем связано более широкое их распространение в амбулаторной, гериатрической и соматической практике, а также при проведении длительной профилактической терапии.

Вместе с тем, введение в широкую практику целого ряда антидепрессантов, селективно блокирующих реаптейк серотонина вызвало появление нового круга достаточно пецифических побочных явлений, связанных с гиперстимуляцией серотонинергической системы.

Вместе с тем, введение в широкую практику целого ряда антидепрессантов, селективно блокирующих реаптейк серотонина (флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, сертралин, пароксетин), вызвало появление нового круга достаточно специфических побочных явлений, связанных с гиперстимуляцией центральной и периферической серотонинергических систем.

К ним относятся прежде всего желудочно-кишечные расстройства (тошнота, жидкий стул), связанные с усилением выброса серотонина в кишечной стенке. Реже встречаются снижение аппетита (анорексия), нарушения половой сферы (в основном, задержка эякуляции у мужчин и аноргазмия у женщин), тремор и повышенное потоотделение. Сухость во рту и запоры чаще наблюдаются при применении пароксетина , диспептические расстройства (тошнота) - при приеме флувоксамина, а психомоторная активация - при применении флуоксетина. Все серотонинергические препараты способны вызывать легкую экстрапирамидную симптоматику (тремор), которая меньше выражена у сертралина (золофт) в связи с его некоторой дофаминстимулирующей активностью.

Наиболее серьезным осложнением терапии серотонинергическими антидепрессантами является так называемый ***серотониновый синдром***, который в редких случаях может принимать злокачественное течение и приводить к смертельному исходу.

Начальные проявления синдрома затрагивают, главным образом, желудочно-кишечную и нервную системы организма. Первично появляются бурление, колики в животе, метеоризм, жидкий стул, тошнота, реже рвота и другие диспептические жалобы. При сочетонном применении с нейролептиками эти признаки могут маскироваться антиэметическими свойствами последних. Неврологические симптомы включают тремор, дизартрию, неусидчивость, гиперрефлексию, мышечный гипертонус и миоклонические подергивания, которые обычно начинаются в ступнях и распространяются по всему телу. Наличие миоклонуса позволяет проводить раннюю дифференциальную диагностику со злокачественным, нейролептическим синдромом в случаях проведения комбинированной терапии. Могут наблюдаться атаксические расстройства, нарушения координирующих проб. Хотя серотонинергические антидепрессанты практически не оказывают влияния на сердечно-сосудистую систему и даже способны замедлять сердечный ритм, при развитии серотонинового синдрома часто наблюдаются тахикардия и повышение артериального давления. При утяжелении состояния у многих больных развивается маниакальноподобное состояние (не путать с возможной инверсией фазы) со скачкой идей, ускоренной смазанной речью, нарушением сна, гиперактивностью, а иногда - спутанностью и симптомами дезориентировки. Финальная стадия состояния очень похожа на картину злокачественного нейролептического синдрома: резко повышается температура тела, появляются профузный пот, маскообразность, сальность лица. Смерть наступает от острых сердечно-сосудистых нарушений.

Наиболее серьезным осложнением терапии еротонинергическими антидепрессантами яется так называемый отониновый синдром, который в редких случаях может принимать качественное течение и приводить к мертельному исходу.

Такое злокачественное течение наблюдается крайне редко, однако, характерные гастроэнтерологические и неврологические расстройства достаточно часто встречаются при сочетании серотонинергических антидепрессантов и даже кломипрамина (анафранил) с ингибиторами МАО (по некоторым данным, почти у половину больных - Fieghner D., 1990), а также с

L-триптофаном, мексомином и фенфлурамином, т.е. средствами потенцирующими серотонинергическую функцию. Соли лития также могут усиливать серотонинергические эффекты.

Основная симптоматика "серотонинового" синдрома является обратимой и быстро исчезает после снижения дозы или отмены антидепрессантов. В случае применения флуоксетина возможно более затяжное (несколько дней) течение, так кок препарат и его активный метаболит крайне медленно выводятся из организма. В более тяжелых случаях помогает назночение антисеротонинового препарата ципрогептадина (перитол) в дозе 16-32 мг в сутки, бета-блокатора - пропронолола (онаприлин), обладающего антагонистической активностью по отношению к C_1-серотониновым рецепторам, а также дезинтоксикационная терапия и другие мероприятия, направленные на поддержание гомеостаза и проводимые при купировании злокачественного нейролептического синдрома.

Серьезные побочные эффекты могут развиваться при сочетанном применении серотонинергических антидепрессантов (преимущественно флуоксетина и флувоксамина) с трициклическими антидепрессантами и бупропионом (Baumann P., Bertschy G., 1993), по-видимому, вследствие значительного повышения содержания последних в плазме крови. Хотя в некоторых особо резистентных случаях такое сочетание бывает оправданным (Seth R. с соавт., 1992), у ряда больных могут появиться судорожные явления, спутанность и усиление холинолитических побочных эффектов. Кроме того, для коррекции расстройств сна при применении флуоксетина или пароксетина, нередко на ночь присоединяют тразодон, доксепин или тримипрамин, что может быть также потенциально опасным.

Как трициклические, так и серотонинергические антидепрессанты, а также некоторые другие препараты метаболизируются через систему цитохромов P450 (см. табл. 9.1). Поэтому их совместное применение может привести к развитию серьезных нейротоксических явлений.

Как трициклические, так и серотонинергические антидепрессанты, а также некоторые другие препараты метаболизируются через систему цитохромов P450 (см. табл. 9.1). Поэтому их совместное применение может привести к развитию серьезных нейротоксических явлений. Наиболее часто они наблюдались при сочетании флуоксетина и пароксетина с нортриптилином, имипрамином и особенно дезипрамином, в меньшей степени - с тразодоном и бупропионом (Van Hartem J., 1993; Cirablo D.A. с соавт., 1994). Сильное ингибирующее влияние на цитохром P450IID6 в эксперименте in vitro оказывает сертралин, хотя клинических проявлений этой активности пока не описано. Существенно меньшей силой в этом отношении обладает циталопрам, что, главным образом, связано с его деметилированным метаболитом. Флуоксетин может повышать содержание в плазме крови нейролептиков, барбитуратов и триазолобензодиазепинов (альпразолам), усиливая тем самым их седативные и побочные эффекты. В то же время, препарат уменьшает анксиолитическое действие буспирона. Флуоксетин увеличивает уровень в крови карбамазепина и вальпроата, что может вызвать токсические реакции. Отдельные взаимодействия (головные боли, отеки, тошнота) отмечены при применении флуоксетина с блокаторами кальциевых каналов (верапамил, нифедипин).Важно учитывать, что угнетающая активность антидепрессантов на цитохром P450 резко возрастает при увеличении дозы препаратов. Поэтому при их сочетании с лекарственными средствами из зоны риска (см. табл. 9.1) дозу не следует поднимать выше среднего уровня. Это же правило следует неукоснительно соблюдать у больных с нарушениями печеночной функции, в том числе у пожилых лиц.

При выборе антидепрессанта с учетом сомато-неврологического состояния больного необходимо правильно оценивать сравнительный риск возникновения наиболее часто встречающихся побочных явлений.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ОТДЕЛЬНЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Таблица 4.7

ПРЕПАРАТ	ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ							
ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ	Холинолитические	Сонливость, седация	Бессонница, ажитация	Ортостатическая гипотензия	Нарушение сердечного ритма	Желудочно-кишечные	Увеличение веса тела	Половой сферы
ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ								
АЗАФЕН	+	++	-	+	+	-	+	-
АМИНЕПТИН	++	-	+++	+++	+	++	+	++
АМИТРИПТИЛИН	++++	++++	-	++++	+++	+	++++	++
ДЕЗИПРАМИН	++	+	+++	+++	++	+	++	-
ДИБЕНЗЕПИН	+++	++	++	+++	++	+	++	-
ДОКСЕПИН	+++	++++	-	+++	+++	+	++	+
ДОСУЛЕПИН	++	++	+	++	++	-	++	-
ИМИПРАМИН	++++	++	++	++++	+++	++	+++	++
КИНУПРАМИН	+++	+++	+	+++	++	+	++	+
КЛОМИПРАМИН	++++	++	+	++++	+++	++	+++	++
НОРТРИПТИЛИН	++	++	+	+++	+++	+	++	+
ОПИПРАМОЛ	++	++	-	++	++	-	++	-
ПРОТРИПТИЛИН	+++	++	++	+++	+++	+	+	-
ТИАНЕПТИН	+	+	++	-	+	++	-	-
ТРИМИПРАМИН	+++	++++	-	+++	++	-	+++	++
ФТОРАЦИЗИН	+++	++++	-	+++	++	++	++	++
ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ								
АМОКСАПИН	++	+++	-	+++	++	++	+++	++
МАПРОТИЛИН	++	+++	+	+	++	-	+++	+
МИАНСЕРИН	+	+++	-	+	-	+	++	+
МИРТАЗАПИН	++	+++	-	-	-	-	+++	+
АНТИДЕПРЕССАНТЫ ДРУГОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ								
БУПРОПИОН	-	-	+++	-	++	++	-	-
ВЕНЛАФАКСИН	++	++	++	-	-	+++	+	++
ВИЛОКСАЗИН	+	+	+++	+	++	+++	++	-
МИНАПРИН	-	-	+++	-	-	+	-	-
ТРАЗОДОН	+	+++	-	++	++	++	++	++
ЦЕФЕДРИН	++	-	+++	-	+	++	-	-
СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕАПТЕЙКА СЕРОТОНИНА								
ПАРОКСЕТИН	++	+	++	-	-	+++	-	+++
СЕРТРАЛИН	-	++	++	-	-	+++	-	+++
ФЛУВОКСАМИН	-	++	++	-	-	+++	-	+++
ФЛУОКСЕТИН	-	-	+++	-	-	+++	-	+++
ЦИТАЛОПРАМ	-	+	++	-	-	+++	-	+++
НЕОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО								
ИАЛАМИД	++	++	++++	+++	-	++	++	+
ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО								
ЕФОЛ	+	-	++	-	-	+	+	-
ОКЛОБЕМИД	+	-	++	-	-	++	+	-
ИРАЗИДОЛ	+	+	++	-	-	++	+	-
ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ								
ЛЬПРАЗОЛАМ	-	+++	-	-	-	-	-	-
АДЕНОЗИЛМЕТИОНИН	-	-	++	-	-	++	-	-

Примечание. Побочные эффекты:
- \- — отсутствуют
- \+ — очень редкие
- ++ — редкие
- +++ — частые
- ++++ — очень частые

При выборе антидепрессанта с учетом сомато-неврологического состояния больного необходимо правильно оценивать сравнительный риск возникновения наиболее часто встречающихся побочных явлений. Сравнительные профили характерных побочных эффектов отдельных препаратов представлены в таблице 4.7.

Холинолитические побочные эффекты чаще всего наблюдаются при применении классических трициклических антидепрессантов (амитриптилина, имипрамина, кломипрамина, доксепина, тримипрамина, нортриптилина), реже их вызывают дезипрамин и пароксетин, еще реже - амоксапин, мапротилин, миансерин, тразодон и практически не вызывают бупропион, сертралин, флуоксетин, флувоксамин и циталопрам.

Среди ***сердечно-сосудистых побочных эффектов*** антидепрессантов особое внимание следует уделить нарушению сердечной проводимости (аритмия, депрессия зубца Т и т.д.). Риск их развития убывает в следующем ряду препаратов: амитриптилин, имипрамин и особенно его гидроксильные метаболиты → кломипромин → доксепин → тразодон, мапротилин → серотонинергические (флуоксетин, циталопрам, флувоксамин и т.д.) и другие атипичные антидепрессанты (миансерин, бупропион, моклобемид, S-аденозилметионин и т.д.)

По данным A.H.Glassman с соавт. (1979), при лечении имипрамином 14% больных теряли равновесие и падали вследствие снижения артериального давления при резкой перемене положения тела. Поэтому у пожилых больных в целях профилактики травматических последствий ***ортостатической гипотензии*** необходимо обращать внимание на выбор антидепрессантов с минимальными гипотензивными свойствами, такие как нортриптилин (авентил), доксепин (синэкван), вилоксазин (вивалан), миансерин (леривон), пиразидол, дезипрамин (пертофран, петилил),бупропион, флуоксетин (прозак), сертролин (золофт), пароксетин (паксил) и другие селективные ингибиторы пресинаптического захвата.

Другой заботой врача является способность некоторых антидепрессантов понижать ***порог судорожной активности***. Риск развития пароксизмальных явлений убывает в следующем ряду препаратов: мапротилин, бупропион → тримипрамин, имипромин, кломипрамин, флувоксамин, миансерин, дезипрамин → ингибиторы МАО, серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, тразодон) и другие препараты нового поколения (аминептин, тианептин, миртазапин и т.д.). Амитриптилин, вилоксазин и доксепин, по некоторым данным, обладают собственным противосудорожным эффектом, хотя в экспериментальных условиях также снижают порог судорожной активности.

Таким образом, профиль побочных явлений и потенциальные лекарственные взаимодействия нередко оказываются решающими моментами при индивидуальном выборе антидепрессанта, особенно при проведении длительной (профилактической) терапии, а также при лечении пожилых или соматически ослабленных больных.

Глава 5

НОРМОТИМИКИ (тимоизолептики)

Классификация и механизм действия

Методика терапии и фармакокинетические параметры

Клиническое применение и сравнительный прогноз эффективности нормотимической терапии

Побочные эффекты и осложнения

I

КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Нормотимики или тимоизолептики **(в соответствии с номенклатурой J. Delay, P. Deniker) - препараты, способные нивелировать циркулярные расстройства аффективной сферы (колебания настроения) и при профилактическом применении предотвращать развитие депрессивной и маниакальной симптоматики.**

Профилактика рецидивов аффективной и шизоаффективной структуры при фазнопротекающих психозах остается важнейшей задачей современной терапии психических заболеваний, поскольку речь идет о существенном сокращении числа повторных обострений и, следовательно, удержании высокого уровня социально-трудовой адаптации у наиболее сохранной части больных эндогенными психозами.

Профилактика рецидивов аффективной и шизоаффективной структуры при фазнопротекающих психозах остается важнейшей задачей современной терапии психических заболеваний, поскольку речь идет о существенном сокращении числа повторных обострений и, следовательно, удержании высокого уровня социально-трудовой адаптации у наиболее сохранной части больных эндогенными психозами.

Само понятие вторичной лекарственной профилактики до конца 60-х - начала 70-х годов было практически неизвестно в психиатрии. Ранее говорилось о так называемой "поддерживающей" или "амбулаторной" терапии, при которой происходит непрерывное подавление какой-либо продуктивной симптоматики. В настоящее время под ***вторично профилактическим действием*** понимают способность некоторых препаратов при длительном непрерывном приеме предотвращать наступление или значительно смягчать выраженность очередной аффективной фазы или приступа шизоаффективной структуры. Таким образом, речь идет о предотвращении развития повторных маниакальных или депрессивных фаз, а также смешанных аффективных состояний и рецидивов аффективно-бредовой или типичной шизоаффективной структуры в рамках циклотимии, маниакально-депрессивного психоза (МДП), атипичного МДП, циклоидного или шизоаффективного ("переходных") психозах, циркулярной шизофрении, рекуррентной шизофрении и некоторых наиболее благоприятных вариантов приступообразной шизофрении, т.е. у всего нозологического спектра больных с преобладанием периодических аутохтонных аффективных расстройств.

Под вторично профилактическим действием понимают способность некоторых препаратов при длительном непрерывном приеме предотвращать наступление или значительно смягчать выраженность очередной аффективной фазы или приступа шизоаффективной структуры.

Подобные превентивные свойства усилиями датских ученых P.Baastrup и M.Schou были в середине 60-х годов впервые обнаружены у солей лития. M. Schou для обозначения этого уникального эффекта лития предложил термин

"нормотимический", т. е. выравнивающий настроение (в отличие от нейролептиков и антидепрессантов). Этим подчеркивалось бимодальность его действия - препарат, одновременно подавляя развитие симптоматики обоих полюсов и прежде всего маниакального, не вызывает инверсии фазы, а как бы "замораживает", фиксирует состояние больных на некоем ровном, то есть близком к эутимному, уровне.

Обнаружение у солей лития подобного нормотимического действия было крайне актуальным вследствие широкого распространения явлений отрицательного лекарственного патоморфоза, то есть усиления фактора фазности, периодичности в течении психозов, перевода многих психических расстройств на циркулярный уровень с развитием беспорядочных колебаний аффекта, рецидивов по типу "качелей", явлений "быстрой цикличности". В этом отношении литий долгое время оставался единственным средством, противостоящим указанным тенденциям.

Вместе с тем, накопленный клинический опыт широкого применения солей лития привел к определенному разочарованию его итогами, и выявил ряд узких мест. Оказалось, что от 20% до 50% больных, по данным разных авторов, остаются резистентными к профилактической терапии литием. Особенно это касается больных с континуальным характером аффективных расстройств, вызванных, в частности, фармакогенным "раскачиванием" циркулярного аффекта, вследствие неоправданно массированного применения трициклических антидепрессантов, нейролептиков "биполярного" действия, резких отмен психотропных средств и т.д. Такие больные оказались крайне трудны для терапии вследствие неустойчивости состояния. Частые обострения приводят к их социальной дезадаптации, длительной потере трудоспособности, а нередко и к преждевременной инвалидизации. Не менее важным было обнаружение разнообразных побочных явлений и осложнений, прежде всего почечных, иногда возникающих при многолетнем непрерывном приеме солей лития.

От 20% до 50% больных, по данным ...зных авторов, остаются резистентными к профилактической терапии литием. Особенно это касается больных с континуальным характером аффективных расстройств.

Эти обстоятельства привели в конце 70-х - начале 80-х годов к определенному пересмотру показаний к профилактическому применению лития и стимулировали поиск альтернативных лекарственных средств, обладающих сходной нормотимической активностью. Подобные свойства были обнаружены у некоторых антиконвульсантов.

Первым из них при аффективных психозах французским психиатром P.A. Lambert еще в1968 году был использован дипропилацетамид (депамид). Однако, резкое повышение интереса к нормотимическому действию антиконвульсантов произошло после опубликования в 70-х годах данных японских ученых (Takezaki H., Honaoko H., 1973; Okuma T. с соавт., 1973) о профилактическом эффекте карбамазепина, который был тщательно изучен американскими исследователями (Ballenger J.C., Post R.M., 1978, 1980).

В дальнейшем число изучаемых при аффективных психозах антиконвульсантов росло, прежде всего за счет применения солей вальпроевой кислоты (Emrich H.M. с соавт. 1985; Mc Elroy S.L. с соавт., 1992 и др.), что постепенно привело к выделению

нового класса психотропных средств под общим названием "нормотимики". В последние годы тимостабилизирующий эффект был обнаружен также у блокаторов кальциевых каналов (Gitlin M.J., 1987; Prien R.F., Gelenberg A.J., 1989; Пантелеева Г.П. с соавт., 1995; Снедкова Л.В., 1996 и др.)

В настоящее время к препаратам нормотимического действия относятся:

1. ***соли лития*** (карбонат, глюконат, сульфат, хлорид, цитрат, оксибутират, пролангированные препараты лития);

2. ***производные карбазепина***:
а) карбамазепин (финлепсин, тегретол, стазепин),
б) окскарбазепин (трилептал);

3. ***производные вальпроевой кислоты*** (все указанные ниже соединения имеют общий механизм действия, обусловленный уровнем вальпроата в плазме крови);
а) соли вальпроевой кислоты:
- натриевая (депакин, конвулекс, вальпарин, ацедипрол, эвериден, энкорат, апилепсин),
- кальциевая (конвульсофин),
- магниевая (дипромал)
б) дипропилоцетамид (депамид),
в) дивальпроекс натрия (депакот);

4. ***блокаторы кальциевых каналов***: верапамил (финоптин, изоптин), нифедипин (адалат, коринфар) и дилтиазем (кардизем).

Некоторые авторы отмечают нормотимические свойства также у фенитоина (дифенин, дилантин), клоназепама (ривотрил), клонидина (клофелин), ацетазоламида (диамокс), L-тираксина и лиотиронина, активаторов ГАМК-ергической системы (в том числе баклафена), клоргилина (ингибитора МАО типа А), бупропиона и ряда других препаратов. Обращает на себя внимание, что большинство указанных средств в той или иной степени обладают противосудорожной активностью. Вместе с тем, их нормотимическое действие при аффективных психозах в настоящий момент нельзя признать полностью доказанным и оно нуждается в дальнейшей клинической верификации.

Попытки выяснения патогенетических механизмов действия нормотимических препаратов как на нейрофизиологическом, так и на биохимическом уровнях не привели к сколько-нибудь определенным результатам. Воздействие препаратов на норадренергическую и серотонинергическую системы весьма противоречиво, чтобы объяснить сходство их нормотимического действия.

Попытки выяснения патогенетических ***механизмов действия*** нормотимических препаратов как на нейрофизиологическом, так и на биохимическом уровнях не привели к сколько-нибудь определенным результатам. Воздействие препаратов на норадренергическую и серотонинергическую системы весьма противоречиво, чтобы объяснить сходство их нормотимического действия.

Наиболее часто в последнее время нормотимический эффект связывают с воздействием на ГАМК-ергическую систему. Известно, что периферические ГАМК-ергические рецепторы принимают участие в регуляции активности кальциевых каналов и функциональной стабилизации клеточных мембран. Оказалось, что высокие дозы карбамазепина и солей вальпроевой кислоты, подобно солям лития, снижают метаболизм ГАМК путем ингибирования ее трансаминазы в гиппокампе, базальных ганглиях и коре головного мозга. ГАМК же, в свою очередь, является пресинаптическим модулятором дофаминергических нейронов, чем, соответственно, и тормозит гипотетический пусковой механизм циркулярных фаз.

Нормотимики затрагивают большинство биологических и нейромедиаторных систем организма, что требует повышенной ответственности и внимания врача, рекомендующего их длительный прием.

Кроме антидофаминергического эффекта, определенным сходством нормотимики обладают во влиянии на холинергическую систему. Было высказано предположение, что эти препараты прерывают нейрональную передачу за счет подавления натрий-проводимости на уровне клеточной мембраны и регулирования переноса через нее моновалентных катионов.

Помимо активного влияния на основные нейромедиаторные системы, центральное действие связано также с влиянием на бензодиазепиновые и опиатные рецепторы, с подавлением активации аденилатциклазы циклического аденозин- и гуанизинмонофосфатов и целым рядом других механизмов. Этим, наверное, можно объяснить широкий спектр показаний к применению солей лития и антиконвульсантов с нормотимической активностью. Помимо эпилепсии, карбамазепин, в частности, с успехом используется для лечения состояний паники, обсессивно-фобических расстройств, агрессивности, невралгии черепно-мозговых нервов, мигреней, спинной сухотке, фантомных болях, парестезиях при рассеенном склерозе и т.д.

На клиническом уровне все нормотимические препараты, помимо способности нивелировать аффективные ıркулярные колебания, обладают отчетливым антиманиакальным эффектом. Антидепрессивное йствие при лечебном и, ı меньшей степени, при профилактическом ıрименении выражено значительно слабее.

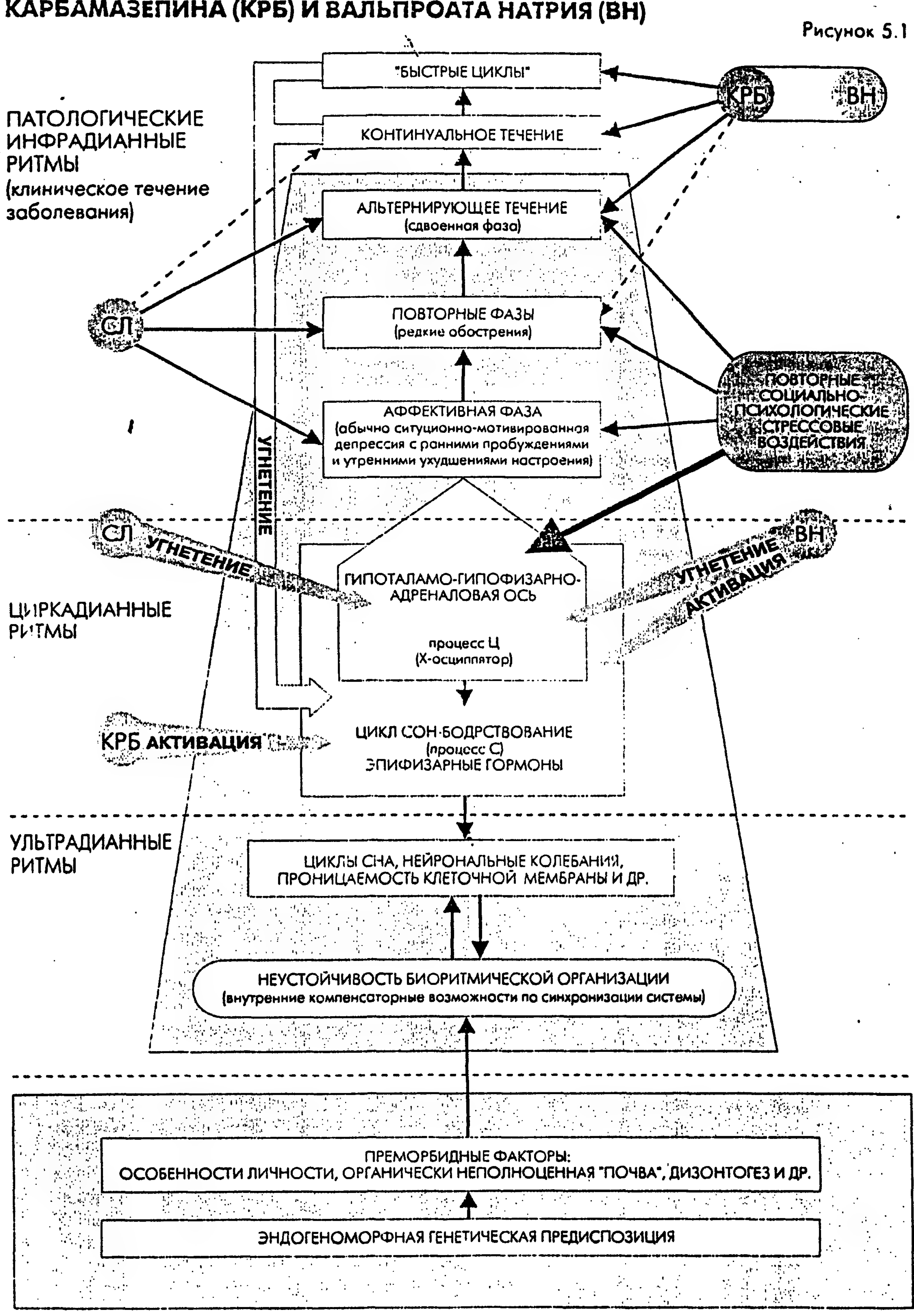
Основываясь на известной общности нормотимического и противосудорожного эффектов антиконвульсантов, J.P.Ballenger, R.M. Post (1983) распространили теоретическую модель омигдалярного киндлинга ("зажигания"), описанную при развитии экспериментального судорожного синдрома, на возникновение аффективных нарушений. Этот феномен объясняет развитие пароксизмальных проявлений существованием длительных, строго периодичных, подпороговых, неспецифических раздражений мозговых структур, которые в конце концов приводят к понижению судорожного порога и запуску саморазвивающейся в дальнейшем пароксизмальной активности. Действие антиконвульсантов выражается в блокаде этого механизма. При аффективных психозах подобные явления развиваются вследствие неспецифических раздражений (в том числе, в виде "бытового стресса") в лимбических структурах и миндалевидном комплексе мозга, что, в конечном итоге, истощает ингибирующий потенциал ГАМК-ергической системы.

Не вдаваясь в дальнейшие подробности, можно утверждать – нормотимики затрагивают большинство биологических и нейромедиаторных систем организма, что требует повышенной ответственности и внимания врача, рекомендующего их длительный прием.

На клиническом уровне все нормотимические препараты, помимо способности нивелировать аффективные циркулярные колебания, обладают отчетливым антиманиакальным эффектом. Антидепрессивное действие при лечебном и, в меньшей степени, при профилактическом применении выражено значительно слабее. Имеются также данные, что все они оказывают минимальное регулирующее или замедляющее влияние на биологические ритмы в целом, в том числе - на циркадианный. Это, в частности, обнаруживается в нормализации ритма "сон - бодрствование", нарушенного у больных с фазовыми проявлениями. Интересно, что другие психотропные средства, прежде всего трициклические антидепрессанты, а также женские гормональные препараты типа эстрадиола, действуют в противоположном направлении и способны ускорять биологические ритмические процессы, в том числе и фазовые.

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ БИПОЛЯРНОГО ФАЗНОПРОТЕКАЮЩЕГО ПСИХОЗА И НОРМОТИМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СОЛЕЙ ЛИТИЯ (СЛ), КАРБАМАЗЕПИНА (КРБ) И ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ (ВН)

Рисунок 5.1



Полученные нами в ходе клинических и полисомнографических исследований данные позволили предложить ***хронобиологическую модель*** развития неблагоприятного континуального течения фазнопротекающих эндогенных психозов и нормотимического (профилактического) эффекта, в основе которой лежит идея системного расстройства биоритмической организации организма и, прежде всего, десинхронизации циркадианного ритма с циклом "сон - бодрствование" (см. рис.5.1).

Главным звеном модели является взаимодействие между циркадианными ритмами и циклом "сон - бодрствование", которые, в соответствии с получившей широкое распространение схемой A.A. Borbely (1982), отражают два различных, находящихся в реципрокных отношениях, процесса. Первый из них (процесс Ц) жестко контролируется циркадианным осциллятором, ритмическая активность которого мало зависит от внешних влияний, и интимно связан с гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью; он регулирует активность и ультрадианное распределение парадоксальной фазы сна, а также, как известно, температурный, кортизоловый и некоторые другие ритмы. Другой процесс (процесс С) регулируется гомеостатически, т. е. более подвержен влиянию факторов внешней среды и связан с другой нейроэндокринной системой - эпифизарной; он контролирует основные характеристики непрерывности сна и выполняющий анаболические функции медленноволновый сон. Именно этот процесс, эволюционно несущий адаптивную функцию, играет важную роль в формировании резерва компенсаторных возможностей по стабилизации биоритмической организации, поскольку сдерживает активность процесса Ц и гасит чрезмерный размах его колебаний. Основным полисомнографическим параметром, отражающим взаимодействие процессов, является латентный период парадоксальной фазы сна, который одновременно связан с началом никтогемерального цикла и ультрадианным распределением парадоксальной фазы.

Эндогеноморфная генетическая предиспозиция и разнообразные преморбидные факторы формируют нейробиологический субстрат, который проявляется в недостаточности процесса С и отражается в неустойчивости биоритмической структуры организма со снижением его компенсаторных возможностей по ресинхронизации системы. В этих условиях повторные социально-психологические стрессовые воздействия по известной схеме Селье, включая усиление утренних выбросов глюкокортикоидов, активизируют процесс Ц, который не возвращается полностью к норме. Остаточное усиление амплитуды колебаний и небольшие смещения ритмов постепенно суммируются до тех пор, пока компенсаторный резерв процесса С не истощается, и не наступает прорыв активности процесса Ц, что выражается в их десинхронизации, резком смещении циркадианных ритмов на более раннее время суток. Клинически это проявляется в виде развития первой аффективной фазы, как правило, ситуационно-мотивированной субдепрессии с типичным циркадно-витальным (соматическим) симптомокомплексом и соответствующей полиграфической картиной нарушений сна. Рассогласование в центральном циркадианном звене распространяется на всю систему. Однако, на начальных этапах заболевания внутренние саногенные ресинхронизирующие механизмы достаточно велики, чтобы сбалансировать ритмические структуры различных уровней.

Повторное развитие фазовых проявлений, в целом, происходит по такому же сценарию, но значительно облегчается по хорошо известным в условно-рефлекторной физиологии следовым механизмом и в связи с прогрессивным уменьшением компенсаторных возможностей системы, которые изображены на схеме в виде трапеции. Кроме того, первичная десинхронизация ритмов сама по себе приводит к снижению уровня адаптации больного, к плохой приспособляемости к внешним, задающим ритм, факторам, в том числе социальным, что усиливает сенсибилизацию к стрессовым воздействиям и создает дополнительные условия для развития аффективной симптоматики. Постепенно тяжесть и частота депрессий возрастают, и появляются первые маниакальные состояния, которые, в соответствии с континуальной моделью J.H. Court (1972), представляют собой лишь более тяжелый, по сравнению с депрессией, уровень аффективного поражения и часто развиваются компенсаторно через инверсию фазы.

После более или менее длительного типичного биполярного течения, при котолром биоритмическая система сохраняет еще способность периодически возвращаться к естественному состоянию, наступает качественно новый этап спонтанного непрерывного течения. Развитие заболевания становится совершенно автономным, подчиняясь только внутренним законам порочного круга, что произошло вследствие полного истощения компенсаторных возможностей биоритмической системы и длительного существования патологических связей между ее различными уровнями. Развивается устойчивое рассогласование не только циркадианных, но и ультра- и инфрадианных ритмов. Первое, в частности, проявляется в перераспределении парадоксальной фазы на первые часы сна, быстроте ее возникновения и усилении цикличности. Второе - в появлении быстрой цикличности, развитие которой, как показали результаты нашего исследования, еще больше (вероятно, по типу обратной связи) подавляет процесс С, замыкая тем самым порочный круг.

Предложенная хронобиологическая модель позволяет также объяснить ***различия в действии нормотимических препаратов***. Полученные данные свидетельствуют, что соли лития непосредственное угнетающее воздействие оказывают на процесс Ц, замедляя все контролируемые им циркадианные ритмы. При этом соли лития, естественно, оказываются более эффективными на начальных этапах заболевания, когда воздействие стрессовых факторов и резкая стимуляция адренокортикотропной активности играют важную роль в развитии очередной фазы. Восстановление нормальной активности процесса С происходит вторично при длительном применении. Этим, вероятно, можно объяснить тот клинический факт, что для проявления своего стабилизирующего нормотимического эффекта солям лития необходим достаточно большой светлый промежуток между фазами. Его отсутствие не дает возможности солям лития успеть активировать процесс С, т. к. каждая новая фаза сопровождается расторможением процесса Ц.

Карбамазепин, напротив, оказывает первичное стимулирующее влияние на процесс С, недостаточность которого отмечается при аффективных прихозах и, особенно, при быстрой цикличности. В этом смысле, по сравнению с солями

Все нормотимические епараты по отношению : предлагаемой модели обнаруживают единую способность ресинхронизировать расстроенную биоритмическую организацию, то есть обладают хронобиотическим действием по упорядочению временной структуры организма.

лития, препарат обладает более потогенетическим действием. Угнетение процесса Ц происходит вторично. Эти механизмы хорошо объясняют клинические особенности эффективности карбамазепина, в частности, более широкий спектр его действия на различные формы фазнопротекающих психозов и его способность обрывать континуальное течение, которое по нашей модели развивается вследствие дополнительного угнетения процесса С.

Из этих соображений становится понятной целесообразность использования комбинации карбамазепина и солей лития, которая, по данным некоторых исследователей (Nolen W., 1983; Post R.M. с соавт., 1987 и др.), более эффективна, чем изолированное применение препаратов. Не исключено, что вальпроат натрия обладает свойствами как солей лития, так и карбамазепина и способен одновременно воздействовать на оба процесса сразу.

В целом, все нормотимические препараты по отношению к предлагаемой модели обнаруживают единую способность ресинхронизировать расстроенную биоритмическую организацию, т. е. обладают хронобиотическим действием по упорядочению временной структуры организма. В отличие от них, антидепрессанты, которые также могут смещать фазу циркадианного ритма во времени и интегрировать его в цикл "сон - бодрствование", не обладают истинным хронобиотическим действием и способностью удлинять период ритмов.

Безусловно, предложенная хронобиологическая модель развития неблагоприятного течения биполярных фазнопротекающих психозов не претендует на всеобъемлющую универсальность и отражает лишь одну из сторон патогенеза. Тем не менее, оно позволяет синтезировать большое число разнородных клинико-биологических фактов и по-новому взглянуть на патогенез заболевания в его продольном сечении и механизмы профилактического действия нормотимических средств.

МЕТОДИКА НОРМОТИМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Главной особенностью применения лекарственных средств для вторичной профилактики рецидивов при фазнопротекающих психозах и одновременно условием успеха является их непрерывный многолетний (неопределенно долгий) прием, что требует, конечно, повышенной ответственности и внимания врача. Отмена терапии, даже при полном благополучии, существенно повышает риск развития рецидива и может способствовать усилению неблагоприятных тенденций течения болезни.

Главной особенностью применения лекарственных средств для вторичной профилактики рецидивов при фазнопротекающих психозах и одновременно условием успеха является их непрерывный многолетний прием, что требует повышенной ответственности и внимания врача.

Лечебное действие ***солей лития*** обусловлено постоянным присутствием определенного количества лития в организме. Однократный прием терапевтического эффекта не дает, поэтому в крови должна поддерживаться необходимая концентрация лития. Наибольшее распространение получило определение уровня лития в сыворотке крови при помощи различных модификаций методо пламенной фотометрии, который характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью, простотой процедуры и относительно небольшой стоимостью оборудования. Концентрация лития определяется через 8-12 часов после приема последней дозы лития, чаще утром, натощак, до первого приема.

Лечебное действие солей лития обусловлено постоянным присутствием определенного количества лития в организме. Однократный прием терапевтического эффекта не дает, поэтому в крови должна поддерживаться необходимая концентрация лития.

Для эффективной терапии солями лития чрезвычайно большое значение имеет правильно подобранная доза, которая россчитывается так, чтобы концентрация лития в плазме крови была не ниже 0,5 и не выше 1,2 ммоль/л. При более низких концентрациях как лечебное, так и профилактическое действие лития, как провило, не проявляется, при более высоких - могут появляться начальные симптомы литиевой интоксикации.

Оптимальный интервал для достижения антиманиакального терапевтическаго эффекта составляет 0,8-1,2 ммоль/л, для профилактического - 0,4-0,8 ммоль/л. Возраст, вес и, главное, способность к выведению лития из организма значительно варьируют у отдельных больных, в связи с чем существенно различаются индивидуальные дозы, обеспечивающие необходимую концентрацию. Так, пожилым больным, в связи с общим снижением уровня клубочковой фильтрации для поддержания адекватной концентрации лития, требуются дозы значительно меньшие, чем молодым больным. Например,

больному в возрасте 65 лет необходимо назначать дозу в среднем на 34% меньшую, чем больному в возрасте 25 лет.

Независимо от путей введения, соли лития в организме быстро диссоциируют и циркулируют в виде ионов. Ионы лития легко всасываются из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови при пероральном приеме карбоната лития создается уже через 1-3 часа. Ионы лития не связываются с белковыми фракциями крови и поэтому быстро разносятся во все ткани организма. Быстрее всего литий проникает в почки, наиболее медленно - в мозг. В спинномозговой жидкости содержится в среднем в два раза меньше лития, чем в плазме крови. 95% введенного лития выводится почками. Хотя для полного выведения из организма требуется 10-14 дней, половина введенной дозы элиминируется уже через сутки. Выведение лития происходит пропорционально его концентрации в плазме крови, при этом 4/5 части фильтруемого через клубочки лития реабсорбируется вместе с натрием и водой в проксимальных канальцах. В дистальных канальцах литий практически не подвергается обратному захвату. Поэтому почечный клиренс лития весьма постоянен и составляет около 1/5 части уровня клубочковой фильтрации. При отрицательном балансе натрия и воды увеличивается и реабсорбация лития. Кроме того, литий обладает собственным сальуретическим и диуретическим действием.

Хотя контроль за содержанием лития, позволяя предотвращать опасность интоксикации и обеспечивая постоянную концентрацию препаратов в плазме крови, является важнейшим условием успеха терапии, лечение солями лития можно, но с большей осторожностью, проводить и в тех случаях, когда нет возможности определения его концентрации в крови. При этом дозы регулируются по терапевтическому эффекту и выраженности побочных явлений. Нужно учитывать, что однократный прием 300 мг карбоната лития через 2-4 часа создает пик концентрации, примерно равный 0,2-0,4 ммоль/л, а 600 мг - 0,3-0,6 ммоль/л. Появление кратковременных побочных явлений и неприятных субъективных ощущений на верхних границах допустимой концентрации лития в крови считается безвредным. Вместе с тем, появление стойкой тошноты и тремора, особенно если этому предшествовал достаточно длительный прием препаратов лития, являются первыми симптомами возможной передозировки и требуют снижения дозы лития.

Суточные дозы и темп наращивания зависят от поставленной задачи терапии и вида препарата лития.

Суточные дозы и темп наращивания зависят от поставленной задачи терапии и вида препарата лития.

В настоящее время наиболее распространено применение углекислой соли лития – ***карбоната лития***. Препарат выпускается в таблетках по 300 мг. Лечение маниакальных состояний рекомендуется начинать с 900 мг в сутки (по одной таблетке 3 раза), постепенно повышая дозу за 4-5 дней до 1500-2100 мг. Контроль за содержанием лития в крови при наращивании доз и высоких дозах вплоть до достижения клинического эффекта и устойчивой терапевтической концентрации, необходимо проводить еженедельно. В первую неделю, особенно при быстром темпе наращивания, уровень лития желательно определять дважды. При отсутствии побочных явлений и если концентрация лития в плазме не превышает

1,2 ммоль/л, дозу препарата под контролем концентрации в крови продолжают повышать до достижения отчетливого терапевтического эффекта. Иногда доза может достигать 2700-3000 мг в сутки. Однако, при отсутствии возможности контроля содержания лития в плазме в крови повышать суточную дозу свыше 2100 мг не рекомендуется. После купирования основных проявлений маниакального состояния, как правило, ко 2-й - 3-й неделе, дозу лития постепенно снижают и поддерживают концентрацию лития в крови на уровне 0,5-0,8 ммоль/л. При установлении равновесия между приемом и выделением лития, которое характеризуется подобранной устойчивой дозой и концентрацией его в крови, определение лития в крови может проводиться один раз в месяц. Больным, нуждающимся в последующей превентивной терапии, подбирают профилактические дозы лития.

Профилактическую терапию карбонатом лития начинают с минимальных суточных доз (300-600 мг). Через неделю определяют концентрацию лития в плазме крови. Если она не достигает необходимого уровня (0,6 ммоль/л), дозу повышают на 300 мг и через неделю вновь проверяют концентрацию. Постепенно повышая таким образом дозу, подбирают количество препарата, обеспечивающее концентрацию 0,4-0,6 ммоль/л. Обычно профилактические дозы составляют 900-1200 мг карбоната лития в день, их равномерно распределяют на трехразовый прием. Если количество таблеток не кратно трем большая доза должна приходиться на вечер. После подбора адекватной, профилактической дозы концентрация лития в крови должна определяться достаточно регулярно, сначала не реже одного раза в два месяца, в последующем - один раз в четыре-шесть месяцев. При изменении дозы лития концентрацию вновь необходимо проверить через неделю.

Несколько облегчает проведение профилактической терапии применение пролонгированных (ретардированных) форм препаратов лития

Несколько облегчает проведение профилактической терапии применение пролонгированных (ретардированных) форм препаратов лития (микалит, квилонорм-редард, контемнол, литионит-дюрель и др.). ***Микалит*** представляет собой микрокапсулированный карбонат лития. Выпускается в капсулах по 400 мг. Препарат содержит 80% карбоната лития и 20% ацетата целлюлозы. Микалит постепенно растворяется в воде и высвобождает литий в течение 12-24 часов после приема, являясь, таким образом, пролонгом суточного действия. Для достижения профилактической концентрации лития в плазме крови и терапевтического эффекта обычно достаточно приема 1-2 капсул или таблеток в день, т. к. при этом в течение дня создается более равномерная и стабильная (т. е. без кратковременных "всплесков" сразу после приема) по сравнению с карбонатом лития концентрация (небольшой пик приходится на фазу сна, за время которого всасывается около 50% лития), что позволяет добиться эффекта при меньшей концентрации лития в крови (0,3-0,5 ммоль/л) и, соответственно, с меньшим риском возникновения побочных явлений. Кроме того, одно- или двухразовый прием значительно более удобен для больных. Все эти преимущества пролонгированных форм карбоната лития в конечном итоге способствуют достижению более высоких результатов профилактической терапии.

Своеобразными свойствами обладает оригинальный отечественный препарат ***оксибутират лития***, который является у нас единственной растворимой в воде солью лития, пригодной

Сохраняя все положительные качества неорганических солей лития, клинический эффект оксибутирата лития развивается быстрее и при меньших концентрациях лития в плазме крови, что практически исключает риск возможной интоксикации. Кроме того, оксибутират имеет преимущества перед неорганическими солями лития из-за меньшего повреждающего воздействия на окислительно-восстановительные ферментативные процессы и функцию печени, а также наличия антигипоксического эффекта.

для парентерального введения. Выпускается в ампулах по 2 мл 20%-го раствора, в которых содержится 400 мг оксибутирата лития. Препарат является активным психотропным средством и обладает антиманиакальными свойствами лития и транквилизирующим действием гаммаоксимасляной кислоты (ГОМК). Препарат малотоксичен и не обладает местнораздражающим действием. Оксибутират лития вводится внутримышечно, внутривенно медленно и внутривенно капельно, обычно на физиологическом растворе или 5%-ном растворе глюкозы. При подборе дозы, кроме концентрации лития в плазме крови, необходимо учитывать, что 1 моль лития (6,9 мг) содержится в 110 мг оксибутирата лития по сравнению с 37 мг карбоната лития. Иначе говоря, чтобы ввести то же количество лития в организм, доза оксибутирата должна быть приблизительно в 3 раза больше, чем доза карбоната лития. Для достижения клинического эффекта нередко бывает достаточно применения меньших доз - от 1600 до 4800 мг в сутки. Наиболее часто используются дозы от 1600 до 3200 мг. Хотя концентрация лития в плазме крови при таких дозах обычно не поднимается до терапевтического уровня, а варьирует в пределах от 0,4 до 0,8 ммоль/л, этого бывает вполне достаточно для купирования маниакального возбуждения. Суточную дозу необходимо распределять равномерно на 2-3 введения и по возможности использовать медленные капельные вливания. Эффект у маниакальных больных обычно наступает в первые 2-5 суток введения оксибутирата лития. При необходимости терапию можно продолжать до 2-3 недель с последующей постепенной заменой карбонатом лития. Более длительное введение оксибутирата лития нецелесообразно, т. к. к этому времени уже развивается терапевтический эффект карбоната и, кроме того, исчерпывается срок, в течение которого оксибутират лития максимально проявляет свое психотропное действие. В целом, нужно отметить, что сохраняя все положительные качества неорганических солей лития, клинический эффект оксибутирата лития развивается быстрее и при меньших концентрациях лития в плазме крови, что практически исключает риск возможной интоксикации. Кроме того, оксибутират лития имеет преимущества перед неорганическими солями лития из-за меньшего повреждающего воздействия на окислительно-восстановительные ферментативные процессы и функцию печени, а также наличия антигипоксического эффекта.

Карбамазепин (финлепсин, тегретол) назначается в таблетках по 200 мг после еды. В силу своей плохой растворимости препарат медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта, и пик его концентрации в крови достигается только через 4-10 часов после приема. Существуют ретардированные формы карбамазепина (тегретол CR, финлепсин-ретард) по 200 и 400 мг в таблетке, которые всасываются постепенно в течение 24 часов и обеспечивают более равномерную концентрацию препарата в плазме в течение суток.

Период полувыведения препарата укорачивается по мере его приема и составляет от 36 до 15 часов (при длительном применении). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет около 25-60% концентрации препарата в плазме.

Наращивание дозы происходит постепенно, по мере адаптации к препарату, от 1-2 таблеток в первую неделю с

Поскольку разница между терапевтической и токсической концентрациями карбамазепина в отличие от лития достаточно велика и нет прямой связи между содержанием карбамазепина в крови и его эффективностью, препарат можно применять и при отсутствии технической возможности определения его содержания в плазме крови.

последующим увеличением на 1 таблетку в неделю. Доза распределяется равномерно на 3-4 приема в день, большая доза принимается на ночь. Ретардированные формы обычно назначаются 2 раза в день. Замедленный темп наращивания дозы карбамазепина связан с возникновением в первые дни лечения или при резком повышении дозы временных побочных явлений в виде тошноты, сонливости, вялости, мышечной слабости, диплопии, дизартрии, головокружений, атаксических нарушений походки и координации движений. При медленном темпе повышения дозировок подобных явлений, как правило, не наблюдается. В случае их возникновения необходимо уменьшить дозу на 1-2 таблетки. Через 2-3 недели лечения при отсутствии побочных явлений дозу корректируют в сторону увеличения еще на 2-3 таблетки, что связано с явлениями аутоиндукции печеночных ферментов, т.е. усилением собственного метаболизма. По этой причине содержание препарата в крови может снижаться на 20-30%, что требует повышения дозы. Оптимальную дозу в большинстве случаев удается установить через месяц лечения, обычно она варьирует от 400 до 1000 мг в сутки, реже - выше (до 1400 мг). При этом терапевтическая концентрация препарата в плазме крови составляет 6-8 мкг/мл. Поскольку разница между терапевтической и токсической концентрациями карбамазепина в отличие от лития достаточно велика и нет прямой связи между содержанием карбамазепина в крови и его эффективностью, препарат можно применять и при отсутствии технической возможности определения его содержания в плазме крови. Некоторые авторы считают, что большую прогностическую ценность имеет определение концентрации в крови метаболитов карбамазепина, в частности, 10,11-карбамазепин-эпоксида.

В процессе дальнейшего приема карбамазепина периодически по различным клиническим причинам, прежде всего из-за недостаточной эффективности, можно дополнительно корректировать дозу. В частности, показанием к этому служит появление у больных в ремиссии аффективных колебаний субклинического уровня в виде гипоманий или субдепрессий. При этом они могут носить атипичный, неразвернутый характер. Коррекция дозировок проводится в таком же медленном темпе, как и наращивание дозы в начале терапии. Достигнутая суточная доза карбамазепина вновь увеличивается до появления первых признаков побочного действия препарата. Вновь подобранные таким образом оптимальные суточные дозы карбамазепина составляют у разных больных 600-1600 мг/сутки, т.е. выше тех, которые устанавливались как максимально переносимые в самом начале терапии. Возможность увеличения в процессе профилактической терапии суточных доз карбамазепина относительно первоначально установленных, вероятно, связано с наступающей с течением времени адаптацией состояния больных к препарату. В дальнейшем при условии стабилизации состояния больного и отсутствия у него проявлений аффективной симптоматики дозы могут быть постепенно снижены.

Окскарбазепин (трилептал) по химической структуре близок к карбамазепину, являясь его кетопроизводным, но имеет совершенно другой метаболизм в организме (не превращается в эпоксид) и не вызывает индукции печеночных ферментов. Этим обусловлена лучшая переносимость длительного применения

Окскарбазепин быстро трансформируется в окскарбазепин-моногидроксид, который является единственным активным метаболитом, превращающимся в последующем в малотоксичный, по сравнению с диоловым метаболитом карбамазепина, окскарбазепин-глюкуронид. С этим, по-видимому, связана более высокая переносимость препарата

окскарбазепина и отсутствие существенных лекарственных взаимодействий. В отличие от карбамазепина наращивание доз трилептала до терапевтических возможно проводить в более быстром темпе. Начинают терапию с 200 мг/сут и в течение недели дозу повышают до 600 мг/сут. Оптимальная доза для достижения профилактического эффекта обычно составляет 600-900 мг/сут, но в некоторых случаях может быть повышена до 1200-1400 мг/сут. Суточная доза равномерно распределяется на 3-4 приема в день. Большая доза назначается на ночь.

В отличие от карбамазепина и других антиконвульсантов метаболический путь окскарбазепина не затрагивает цитохромов Р450 и вследствие этого не вызывает ауто- и гетероиндукции печеночных ферментов. Поэтому подобранная в начале профилактики индивидуальная доза со стабильной концентрацией препарата в крови обычно не нуждается в дополнительной коррекции. Окскарбазепин быстро трансформируется в окскарбазепин-моногидроксид, который является единственным активным метаболитом, превращающимся в последующем в малотоксичный, по сравнению с диоловым метаболитом карбамазепина, окскарбазепин-глюкуронид. С этим, по-видимому, связана более высокая переносимость препарата. Больные практически не предъявляют диспептических жалоб, реже по сравнению с карбамазепином отмечаются явления атаксии, сонливость, тремор, нарушение аккомодации зрения и другие побочные явления.

По спектру своей нормотимической активности окскарбазепин практически идентичен карбамазепину.

Вальпроат натрия выпускается в разных лекарственных формах и дозировках (ацедипрол, конвулекс, депакин, "депакин-хроно" - суточный пролонг, вальпарин, апилепсин, энкорат, эвериден и др.). Аналогичным действием обладают вольпроат кальция (конвульсофин) и вальпроат магния (дипромал), а также другие препараты вальпроевой кислоты, в частности, депамид (дипропилацетамид) и депакот (дивальпроекс натрия) - таблетки с замедленным всасыванием.

В отличие от карбамазепина при профилактике вальпроатом натрия имеется определенная связь между эффектом и содержанием препарата в плазме крови. Поэтому для более эффективного его применения желательно проведение фармакокинетического мониторинга.

Поскольку вальпроат натрия обладает раздражающими слизистую желудка свойствами, препарат назначается после еды в минимальных дозах (150-300 мг) с последующим постепенным наращиванием дозы на 1 таблетку один раз в два-три дня. Медленный темп повышения дозировок необходим для предотвращения развития диспептических расстройств и тремора. Эффективная профилактическая доза обычно варьирует в пределах 600-1400 мг/сут, реже - необходимо применение более высоких доз - до 1800 мг/сут. Терапевтическая концентрация вальпроата натрия в плазме крови составляет 50-100 мкг/мл. Поскольку токсические явления развиваются при приеме 4-5 г препарата, что соответствует содержанию в крови свыше 200 мкг/мл, вальпроат натрия можно с успехом применять без контроля его концентрации в крови. Вместе с тем, в отличие от карбамазепина при профилактике вальпроатом натрия имеется определенная связь между эффектом и содержанием препарата в плазме крови. Поэтому для более эффективного его применения желательно проведение фармакокинетического мониторинга.

НЕКОТОРЫЕ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КАРБОНАТА ЛИТИЯ (КЛ), КАРБАМАЗЕПИНА (КРБ) И ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ (ВН)

Таблица 5.1

	ПАРАМЕТРЫ	ПРЕПАРАТ		
		КЛ	КРБ	ВН
1	Наиболее частый интервал среднесуточных доз в граммах	0.6~1.2	0.4~1.0	0.6~1.4
2	Оптимальный интервал терапевтической концентрации в плазме крови	0.5~0.8 ммоль/л	6~8 мкг/мл	50~100 мкг/мл
3	Зависимость между концентрацией препарата в крови и эффектом прфилактической терапии	++ (четкая, прямая)	? (сомнительная)	+ (непрямая, менее очевидна по сравнению с КЛ)
4	Токфическая концентрация	1.5 ммоль/л	18 мкг/мл	200 мкг/мл
5	Аутоиндукция печеночных ферментов (возможность спонтанного снижения препарата в крови с необходимостью корректировки дозы)	-	+	-
6	Пик сывороточной концентрации при пероральном приеме	через 1~3 часа	через 4~10 часов	через 1~4 часа
7	Связывание с белками крови (в %)	0	75	90
8	Время полувыведения из плазмы крови	8~41 часов (в среднем 24 часа)	30~40 часов (8~17 при длительном применении вследствие ферментативной аутоиндукции)	8~17 часов
9	Достижение стабильной фазы концентрации в плазме крови	через 2~6 дней (не меняется при длительном приеме)	через 7~10 дней сначала и через 3~5 дней при изменении дозы после длительного приема	через 2 дня (не меняется при длительном приеме)
10	Основные пути выведения из организма	80~90 % с мочей в неизменном виде	2 % с мочей и калом в неизменном виде, метаболизируется в печени путем гидроксилирования и последующим соединением с глюкуроновой кислотой	3 % с мочей и калом в неизменном виде, остальное метаболизируется в печени путем соединения с глюкуроновой кислотой

приведены в таблице 9.1.

В профилактических целях блокаторы кальциевых каналов применяются, в основном, при неэффективности или непереносимости других нормотимических препаратов.

Блокаторы кальциевых каналов применяются, в основном, в кардиологии и в качестве средств нормотимического действия изучены недостаточно, поэтому в дальнейшем в сравнительном аспекте не рассматриваются. Применяемые дозы для верапамила (изоптин, финоптин) составляют 160-400 мг/сут, для дилтиазема (кардизем) - 150-300 мг/сут и нифедипина (адалат, коринфар, кордипин, кордафен, фенигидин) - 30-120 мг/сут. Также как и другие нормотимики, они обладают отчетливыми антиманиакальными свойствами, которые в несколько большей степени выраженны у нифедипина (Пантелеева Г.П. с соавт., 1995). В профилактических целях блокаторы кальциевых каналов применяются, в основном, при неэффективности или непереносимости других нормотимических препаратов. При длительном применении желательно контролировать содержание кальция в плазме крови. Верапамил обладает слабой антипароксизмальной активностью и у некоторых больных может приводить к усилению выраженности тревоги и депрессивной симптоматики (Shader R.I., 1994).

Среди побочных явлений наиболее часто наблюдаются головные боли, головокружения, сухость во рту, колебания сосудистого тонуса и запоры. При превышении средних терапевтических доз и у предрасположенных больных могут развиваться достаточно серьезные нарушения атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, отрицательные инотропные эффекты, гипотензия, периферические отеки. Наилучшей переносимостью среди блокаторов кальциевых каналов при длительной (профилактической) терапии, по-видимому, обладает нифедипин (Снедкова Л.В., 1996). Следует избегать их сочетанного применения с солями лития вследствие опасного усиления побочных эффектов (тошнота, атаксия, мышечные подергивания и другие токсические явления). Кроме того, при совместном применении с карбамазепином содержание последнего в плазме крови увеличивается, что может приводить к развитию токсических реакций.

При необходимости все нормотимические препараты могут сочетаться с другими психотропными средствами – нейролептиками, антидепрессантами или транквилизаторами. При этом в редких случаях могут возникать нежелательные лекарственные взаимодействия (см. табл. 9.2), которых можно избежать применением более низких доз нормотимиков. В частности, соли лития могут усиливать серотонинергическое действие антидепрессантов (особенно, селективных) и вызывать характерные желудочно-кишечные и неврологические побочные явления. Карбамазепин и соли вальпроевой кислоты являются сильнейшими индукторами активности печеночных ферментов и могут менять метаболизм многих лекарственных средств (см. главу 9), снижая их эффективность или повышая риск развития токсических явлений.

Вслучае неэффективности профилактической терапии нередко прибегают к сочетанию солей лития с антиконвульсантами и прежде всего с карбамазепином, что иногда бывает оправданным.

Вслучае неэффективности профилактической терапии нередко прибегают к ***сочетанию солей лития с антиконвульсантами*** и прежде всего с карбамазепином, что иногда бывает оправданным. Комбинированная терапия

назначается больным, – ***во-первых,*** с недостаточной эффективностью предшествующей профилактической монотерапии карбонатом лития, когда, несмотря на лечение, имеют места рецидивы болезни, т. е. у больных сохраняются фазы (приступы), хотя и в редуцированном виде; – ***во-вторых,*** с побочными эффектами лития (тремор, прогрессирующая прибавка веса тела, полидипсия), значительно ограничивающими применение адекватных доз этого препарата.

В зависимости от того, с какой целью назначается комбинация препаратов, для повышения эффективности профилактической терапии литием или для преодоления его побочных действий и поддержания достигнутого эффекта, используется различная терапевтическая тактика. В первом случае, когда эффект профилактического действия карбоната лития недостаточен, присоединение карбамазепина осуществляется без снижения предшествующей дозы карбоната лития. При этом дозу карбамазепина наращивают в более медленном темпе, чем при монотерапии. Во втором случае, когда побочные эффекты карбоната лития существенно ограничивают возможность применения адекватных терапевтических доз , дозу препарата уменьшают вдвое, и для поддержания достигнутого положительного клинического эффекта превентивной терапии дополнительно назначается карбамазепин. При этом темп наращивания доз последнего также должен быть меньше, чем это рекомендуется при монотерапии.

При проведении сочетанной терапии с карбамазепином необходимо иметь в виду, что в ряде случаев токсические эффекты лития (тошнота, тремор, полиурия и т.д.) могут появиться при терапевтических концентрациях лития в плазме крови, что, возможно, связано с увеличением его внутриклеточного содержания. Поэтому при применении такой комбинации следует соблюдать осторожность и поддерживать концентрацию лития в крови на более низком уровне (0,4-0,6 ммоль/л).

Сочетания вальпроата натрия и карбамазепина, по-видимому, следует избегать вследствие интеркуррентного взаимодействия препаратов на уровне печеночных ферментов. Вальпроевая кислота существенно снижает метаболизм карбамазепина и его эпоксидного метаболита и высвобождает препарат из связанного с белками крави состояния, что может приводить к развитию токсических реакций.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОРМОТИМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Основным показанием к применению всех препаратов нормотимического действия с профилактической целью является наличие в картине болезни достаточно частых фазнопротекающих аффективных нарушений (психотических расстройств настроения).

Хотя нозологическая принадлежность психоза не имеет решающего значения для достижения профилактического эффекта, классической моделью клинического применения нормотимиков является маниакально-депрессивный психоз (МДП), при котором достигаются наиболее впечатляющие результаты (70-90% случаев успешной профилактики). При этом происходит предотвращение развития как маниакальных, так и депрессивных фаз.

Основным показанием к применению всех препаратов нормотимического действия с профилактической целью является наличие в картине болезни достаточно частых фазнопротекающих аффективных нарушений

Необходимо отметить, что все препараты обладают отчетливым ***антиманиакальным эффектом***, позволяющим применять их уже в маниакальной фазе, чаще в сочетании с нейролептиками. Наиболее быстрым антиманиакальным эффектом обладает вальпроат натрия (эффект развивается через 5-7 дней от начала лечения), затем карбамазепин (7-14 дней) и карбонат лития (10-14 дней). При лечении мании используемые дозы должны быть в 1,5-2 раза выше средних профилактических. Корбамазепин обладает также определенным ***антидепрессивным действием***, что позволяет применять его при развитии депрессии. В этом отношении препарат, однако, существенно уступает трициклическим антидепрессантам. Поэтому при развитии тяжелых депрессивных состояний необходимо проведение комбинированной терапии. Прямое влияние на депрессивные фазы карбоната лития и вальпроата натрия сомнительно.

Наиболее последовательным и детально изученным антиманиакальным эффектом обладают соли лития.

Наиболее последовательным и детально изученным антиманиакальным эффектом обладают соли лития. У 70-80% больных маниакальными и гипоманиакальными фазами МДП уже после недельного применения карбоната лития наступает улучшение. Хотя общий процент больных, выходящих из состояния мании, не отличается от такового при применении нейролептиков, литий по сравнению с нейролептической терапией, обладает рядом особенностей.

Действие солей лития развивается медленнее, чем у нейролептиков (карбоната лития - к 5-10 дню, оксибутирата - ко 3-5 дню). Соли лития по сравнению с нейролептиками обладают более узким спектром действия, т. е. наиболее эффективны при простых (классических) маниях в рамках МДП. При привнесении другой симптоматики (гневливости, психопатоподобного поведения, дурашливости, бредовых идей и т. д.) их эффективность снижается. Соли лития равномерно редуцируют все компоненты маниакальной триады, не вызывая седации и сомноленции. Литий наиболее полно воздействует на гипертимный аффект, не приводя к развитию "заторможенных" и "скрытых" гипоманий, и способствует, тем самым, быстрому становлению наиболее качественной ремиссии. В отличие от многих нейролептиков соли лития не обладают депрессогенными свойствами. По сравнению с нейролептиками соли лития являются более щадящим средством лечения мании, поскольку не вызывают тяжелых экстрапирамидных побочных эффектов. Кроме того, присоединение солей лития к нейролептической терапии оказывает дополнительный положительный эффект при различных маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гебефренных состояниях у больных шизофренией. Применение такой сочетанной терапии более детально изложено в разделе о нейролептических средствах.

Хотя наилучшие результаты профилактического лечения отмечаются при классическом варианте МДП, характеризующегося типичными фазами с четкой периодичностью, превентивный эффект нормотимиков часто обнаруживается при любых формах заболеваний, в которых имеются периодические аутохтонные аффективные колебания.

Хотя наилучшие результаты ***профилактического лечения*** отмечаются при классическом варианте МДП, характеризующегося типичными фазами с четкой периодичностью, превентивный эффект нормотимиков часто обнаруживается при любых формах заболеваний, в которых имеются периодические аутохтонные аффективные колебания. Среди эндогенных психозов с профилактической целью их применяют при атипичных вариантах МДП, шизоаффективных ("переходных") психозах, циркулярной шизофрении, рекуррентной (периодической) шизофрении и при приступообразных формах шизофрении, а также в рамках экзогенных психозов - при периодических органических психозах, аффективных колебаниях при алкоголизме и других интоксикационных поражениях головного мозга, при аффективных нарушениях в составе психоорганического синдрома и др.

Наиболее благоприятные результаты нормотимической терапии у больных шизофренией отмечаются в случае периодически повторяющихся аффективно-бредовых приступов однообразной структуры и большого удельного веса биполярных аффективных колебаний в течении заболевания.

Наряду с общими чертами действия нормотимиков при эндогенных психозах, имеются и определенные различия. Так, вальпроат натрия и карбонат лития по профилю своей тимоизолептической активности более близки и лучший эффект оказывают при классических эндогенных вариантах МДП и циклотимии с гармоничной клинической картиной и типичным циркадно-витальным симптомокомплексом. В этом смысле они обладают узконаправленным нозодифференцирующим действием. Карбамазепин имеет более широкий спектр нормотимического действия, т. е. примерно одинаково эффективен при различных формах эндогенных психозов с циркулярной симптоматикой, в том числе при атипичных ("краевых") и шизоаффективных психозах, а также при шизофрении.

С нарастанием прогредиентности процесса, негативных изменений личности и некритичности больных к заболеванию, эффективность профилактической терапии снижается.

Сравнительные исследования у больных фазнопротекающими психозами, не принимавших ранее какой-либо нормотимической терапии, показывают, что все три препарата обладают в равной степени достаточно мощным профилактическим действием. При этом как суммарная длительность аффективной симптоматики, так и число рецидивов в процессе профилактической терапии в среднем за год сокращается на 50-60%.

Наиболее благоприятные результаты нормотимической терапии у больных шизофренией отмечаются в случае периодически повторяющихся аффективно-бредовых приступов однообразной структуры и большого удельного веса биполярных аффективных колебаний в течении заболевания.

Сравнительные исследования у больных фазнопротекающими психозами, не принимавших ранее какой-либо нормотимической терапии, показывают, что все три препарата обладают в равной степени достаточно мощным профилактическим действием. При этом как суммарная длительность аффективной симптоматики, так и число рецидивов в процессе профилактической терапии в среднем за год сокращается на 50-60%. Более чем у 2/3 больных достигается заметное улучшение в течении заболевания, главным образом, в виде существенного уменьшения тяжести аффективной и аффективно-бредовой симптоматики и урежения рецидивов, а у 20% больных при применении карбоната лития и у 25% при применении антиконвульсантов наступает полное подавление фаз.

Вместе с тем, профилактическое действие у вальпроата натрия и карбамазепина в целом развивается быстрее. Стабильный эффект с последующим становлением ремиссии при их применении развивается уже в первые 2-3 месяца лечения, в то же время судить о профилактической эффективности карбоната лития можно не ранее 6-го месяца терапии. Практическим выводом из этих наблюдений является нецелесообразность применения антиконвульсантов свыше 3-4 месяцев при отсутствии каких-либо изменений в структуре психоза и его течении.

Анализ профилактического действия препаратов в отношении биполярных циркулярных расстройств показывает, что все препараты обладают выраженным истинным нормотимизирующим или тимоизолептическим действием, т. е. способностью почти в равной мере предотвращать развитие как маниакальных, так и депрессивных состояний.

Препараты различаются не только по быстроте, но и по характеру редукции циркулярности. Если литический вариант редукции отмечается чаще при применении солей лития, то критический (около 1/3 больных) - при применении антиконвульсантов. Особенно наглядной такая быстрая и полноценная редукция наблюдается при континуальном течении заболевания. В случае частичного эффекта для карбоната лития более характерна гармоничная редукция симптоматики с постепенным переходом на субаффективный регистр. При применении антиконвульсантов довольно часто наблюдается дисгармоничная редукция с неравномерным обратным развитием компонентов клинической картины и нарушением целостности циркулярной триады, а также появлением на первом плане рудиментарной бредовой, сенесто-ипохондрической или астенической симптоматики. У 15-20% больных при применении карбоната лития и карбамазепина наблюдается дизритмический вариант редукции циркулярности. Причем, если при терапии карбонатом лития в большинстве случаев речь идет о временном утяжелении симптоматики (учащении рецидивов) с последующим их постепенным переходом на циклотимный уровень, то при применении карбамазепина к 3-4-й неделе лечения развивается своеобразное истощение начальной эффективности с усилением, имевшей место ранее, циркулярной симптоматики (чаще маниакального полюса). При увеличении дозы препарата обострение в большинстве случаев затухает. Вероятно, этот феномен связан с явлениями ферментативной аутоиндукции метаболизма карбамазепина и понижением его концентрации в крови.

Анализ профилактического действия препаратов в отношении биполярных циркулярных расстройств показывает, что все препараты обладают выраженным истинным нормотимизирующим или тимоизолептическим действием, т. е. способностью почти в ровной мере предотвращать развитие как маниакальных, так и депрессивных состояний.

При ***маниакальных эпизодах*** наблюдается смягчение маниакального напора, гневливости, чувства нетерпения, раздражительности, уменьшается конфликтность, расторможенность влечений, активность аффективно-бредового поведения, больные становятся более конформными, "управляемыми", поддаются убеждению в необходимости продолжения лечения. У некоторых из них на высоте состояния появляются даже элементы критики, больных раздражает собственная гиперактивность, "гонка мыслей", отсутствуют веселость, довольство своим самочувствием. В попытках преодолеть такое состояние, они часто сами обращаются к врачу.

В ***депрессивных фазах*** прежде всего редуцируются витальные ощущения тоски, гнетущее чувство безысходности, бессмысленности существования, уменьшается выраженность идей самообвинения, самоуничижения, суицидальные мысли теряют свою насыщенность и редко реализуются в тенденции, обнаруживается частичная критика к состоянию, возникают сомнения в своей греховности, менее болезненно переносится "чувство бесчувствия". Вместе с тем, особенно при применении карбоната лития, могут усиливаться астенические, анергические и адинамические проявления депрессии. Больные жалуются на вялость, слабость, утомляемость, потерю интересов и активности, апатию. При дальнейшем применении эти проявления ослабевают и постепенно переходят на едва заметный субъективный уровень. Если соли лития обладают большим превентивным эффектом в отношении классических эндогеноморфных аффективных синдромов с характерной остротой, выраженностью витального компонента, расстройствами сна и типичными колебаниями состояния в течение суток, то антиконвульсанты лучше действуют при атипичных тревожно-депрессивных состояниях.

Если соли лития обладают большим превентивным эффектом в отношении классических эндогеноморфных аффективных синдромов с характерной остротой, выраженностью витального компонента, расстройствами сна и типичными колебаниями состояния в течение суток, то антиконвульсанты лучше действуют при атипичных тревожно-депрессивных состояниях.

Вся профилактическая терапия приблизительно одинаково на 40-60% сокращает как среднегодовую длительность маниакальных и депрессивных обострений, так и их частоту. По сравнению с другими нормотимиками, карбамазепин в большей степени сокращает длительность и частоту депрессивных обострений. Карбонат лития и вальпроат натрия мало различаются между собой в отношении влияния на циркулярную симптоматику. Оба препарата оказывают несколько лучшее превентивное влияние на маниакальные эпизоды, чем на депрессивные.

Высокую профилактическую эффективность карбамазепина в отношении обострений с преобладанием расстройств депрессивного полюса косвенно подтверждает более сильное, по сравнению с другими препаратами, воздействие на монополярные (рекуррентные) депрессии. У таких больных с затяжным течением депрессивных фаз карбамазепин позволяет стабилизировать и углубить крайне нестойкие прежде

При частых обострениях или непрерывно-циркулярном типе течения профилактическая эффективность солей лития недостаточна. В этих случаях антиконвульсанты обладают заметным преимуществом. По сравнению с антиконвульсантами, карбонат лития обладает относительно плохой способностью предотвращать инверсию фазы. Для наиболее полного проявления его действия почти всегда требуется предварительное установление эутимного периода, который он как бы фиксирует.

Под влиянием нормотимической терапии претерпевает изменение и течение шизоаффективного психоза.

терапевтические послабления, полученные при парентеральном применении трициклических антидепрессантов или метода "одномоментной отмены", а также удлинить, по сравнению с прежними, межфазовые промежутки. При этом эффект присоединения карбамазепина развивается более постепененно, не ранее 4-6 месяцев терапии.

При биполярном течении МДП все нормотимические препараты оказываются высоко эффективными. Вместе с тем, хорошо известно, что при частых обострениях или так называемом непрерывно-циркулярном типе течения, профилактическая эффективность солей лития недостаточна. В этих случаях антиконвульсанты обладают заметным преимуществом. Они способны прерывать континуальное или альтернирующее течение циркулярных расстройств, в том числе феномен "быстрой цикличности" (т. е. при наличии более 4 обострений за год), даже в случаях с предшествовавшей резистентностью к солям лития. По сравнению с антиконвульсантами карбонат лития обладает относительно плохой способностью предотвращать инверсию фазы. Для наиболее полного проявления его действия почти всегда требуется предварительное установление эутимного периода, который он как бы фиксирует. Эту гипотезу подтверждает и наш опыт применения для обрыва континуального течения электросудорожной терапии с последующей стабилизацией светлого промежутка карбонатом лития.

Под влиянием нормотимической терапии претерпевает изменение и течение ***шизоаффективного психоза***. В приступах прежде всего уменьшается аффективная насыщенность, изменчивость, охваченность сознания больного аффективными бредовыми идеями, редуцируется выраженность наиболее напряженных аффектов: растерянности, тревоги, экстаза. При этом возможно сохранение острых иллюзорно-бредовых, галлюцинаторных, фантастических и других переживаний, которые могут легко купироваться присоединением антибредовых нейролептиков. Постепенно, при каждом новом приступе, бредовые идеи приобретают незавершенный, неразвернутый, стертый характер. Раньше появляется критика к заболеванию. Еще некоторое время больные жалуются на кратковременные состояния, воспринимающиеся как некая готовность услышать "голос" или воспринять "постороннюю" мысль, говорят об эпизодически возникающем необоснованном ощущении повышенного внимания к ним со стороны окружающих. При этом может полностью отсекаться аффективное сопровождение этих переживаний. Постепенно приступы переходят на амбулаторный, циклотимный уровень. При этом, как правило, соблюдается обратный порядок характерного этапного развития шизоаффективного приступа. В первых обострениях исчезает онейроидное помрачение сознания, затем фантастический, острый парафренный бред и последним - интерметаморфоз (бред, инсценировки, ложные узнавания и др.). Такая постепенная гармоничная динамика шизоаффективного прихоза более характерна для профилактической терапии солями лития. При применении антиконвульсантов чаще наблюдается полное прекращение приступаоброзования или неравномерная их редукция.

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ БЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КАРБОНАТОМ ЛИТИЯ (КЛ), КАРБАМАЗЕПИНОМ (КРБ) И ВАЛЬПРОАТОМ НАТРИЯ (ВН)

Таблица 5.2

	ПРИЗНАКИ	ПРЕПАРАТ		
		КЛ	КРБ	ВН
1	Наследственная отягощенность психической патологией аффективного спектра	+	?	?
2	Сенситивные (психастенические) черты личности в преморбиде	-	?	+
3	Большее число перенесенных эпизодов в целом	?	+	+
4	Меньшая средняя длительность приступов	?	+	+
5	Континуальное течение заболевания ("быстрые циклы")	-	+	+
6	Типичное биполярное течение с отчетливыми светлыми промежутками	+	?	?
7	Монополярное течение депрессии	?	+	?
8	Преобладание в течении заболевания депрессивных состояний	?	+	?
9	Преобладание в течении заболевания маниакальных состояний	+	?	+
10	Начало заболевания с отчетливого маниакального эпизода	+	?	?
11	Преобладание расстройств циклотимного спектра (течение по типу циклотимии, классического МДП)	+	?	+
12	Преобладание расстройств шизоаффективного спектра (течение по типу рекуррентной шизофрении)	?	+	?
13	Наличие в структуре психоза расстройств параноидного типа	-	?	?
14	Более низкий регистр "дискретных" расстройств* за год до профилактической терапии	+	?	+
15	Классические ("веселые") мании	+	?	?
16	Гневливые мании с дисфорическим компонентом	-	+	?
17	Классические (меланхолические) депрессии	+	?	?
18	Тревожные депрессии	?	+	+
19	Циркадно-витальный симптомокомплекс	+	-	?
20	Признаки органически неполноценной "почвы"	-	?	?
21	Типичная эндогенная суточная тирмика	+	?	?
22	Инвертированная суточная ритмика	-	+	?
23	Ранние пробуждения	?	-	?
24	Резистентность к предшествующей терапии литием в течение полугода	-	+	+
25	Прекращение фазы или обрыв континуального течения в первые 2 месяца профилактической терапии	?	+	+

Примечание

* под регистрами "дискретных" расстройств понимается степень выраженности аффективной или шизоаффективной симптоматики в приступе: 0 - отсутствует, 1 - субдепрессия или гипомания, 2 - депрессия или мания, 3 - то же с элементами ступорозности или дурашливости, 4 - то же с бредом отношения, значения, отрывочным бредом преследования, 5 - аффективный галюциноз или чувственный бред с синдромом Кандинского, 6 - развернутый интерметаморфоз, 7 - фантастический аффективный бред величия, 8 - иллюзорно-фантастические переживания с аффективной кататонией, "ориентированный онейроид", 9 - помрачение сознания (онейроид, аментивноподобное состояние)

Корреляция:

+ положительная
- отрицательная
? отсутствует

Общепризнанных, четко верифицированных, дифференцированных предикторов профилактической терапии нормотимиками до сих пор не обнаружено.

Необходимо отметить, что общепризнанных, четко верифицированных, дифференцированных ***предикторов профилактической терапии*** нормотимиками до сих пор не обнаружено, хотя именно на это в настоящее время направлены основные усилия исследователей, занимающихся данной проблемой. Различными авторами на основании собственного клинического опыта или простых статистических корреляций, полученных на небольших группах больных, называются достаточно многочисленные клинические признаки, которые в совокупности могут служить определенными ориентирами при выборе препарата для проведения профилактической терапии. Поэтому в таблице 5.2 мы приводим некоторые из них, наиболее часто упоминаемые в литературе и полученные на нашем материале, по которым отмечаются несовпадения между отдельными нормотимикам.

Карбамазепин более эффективен при бо́льшей частоте перенесенных эпизодов, меньшей средней длительности приступов, т. е. у больных с частыми обострениями и континуальным течением заболевания, а также при преобладании депрессивных и шизоаффективных состояний. Лучше других средств препарат действует и при монополярных (рекуррентных) депрессиях. В клинической картине о более благоприятном прогнозе при профилактической терапии карбамазепином свидетельствует преобладание тревоги в депрессивных состояниях и дисфории в маниакальных, отсутствие циркадно-витального симптомокомплекса в структуре обострений, инвертированная суточная ритмика, отсутствие ранних пробуждений. Кроме того, эффект препарата выше у больных, резистентных к предшествующей терапии литием, и в случае прекращения фазы или обрыва континуального течения в первые два месяца профилактической терапии.

Наивысший эффект карбонат лития проявляет при типичном биполярном течении МДП с отчетливыми светлыми промежутками и классических эндогеноморфных маниакальных и депрессивных состояниях с характерным циркадно-витальным симптомокомплексом. Нарастание атипичности, привнесение симптоматики гетерономных регистров в клиническую картину заболевания, т. е. появление расстройств шизоаффективного или параноидного спектра, признаков патологически неполноценной почвы или дисфорического компонента в маниакальных состояниях, существенно ухудшает прогноз терапии.

Действие ***вальпроата натрия*** по многим перечисленным признакам совпадает с карбамазепином, в особенности по способности прерывать континуальность течения. В отличие от последнего эффект вальпроата натрия выше при наличии сенситивных (психастенических) черт личности в преморбиде и при преобладании в течении заболевания маниакальных состояний. Несколько хуже вальпроат натрия действует при шизоаффективных психозах. В этом отношении он больше приближается к солям лития.

Карбонат лития имеет заметно отличный от антиконвульсантов профиль профилактической эффективности. Благоприятный эффект препарата чаще наблюдается при наследственной отягощенности психической патологией аффективного спектра, при отсутствии сенситивных черт личности в преморбиде, отсутствии частых обострений и континуального или альтернирнующего течения. Наивысший эффект корбонат лития проявляет при типичном биполярном течении МДП с отчетливыми светлыми промежутками и классических эндогеноморфных маниакальных и депрессивных состояниях с характерным циркадно-витальным симптомокомплексом. Нарастание атипичности, привнесение симптоматики гетерономных регистров в клиническую картину заболевания, т. е. появление расстройств шизоаффективного или параноидного спектра, признаков патологически неполноценной "почвы" или дисфорического компонента в маниакальных состояниях, существенно ухудшает прогноз терапии.

Понятно, что имеются и общие закономерности прогноза эффективности профилактической терапии. Так, раннее начало, бóльшая давность зоболевания, прогредиентность процесса, выраженность негативной симптоматики, существенно понижающих уровень критичности к заболеванию и отражающихся на отношении к приему терапии, значительно снижают эффективность профилактики. Другая, хороша известная общая клинико-терапевтическая закономерность - лечебный эффект тем выше, чем более гармонична и гомоморфна клиническая картина. При нарастании атипичности состояния, гетерогенного полиморфизма, т. е. при присоединении симптоматики других (не свойственных аффективному или шизоаффективному) регистров, эффективность профилактической терапии заметно падает. Привнесение в клиническую картину обсессивно-фобических, сенесто-ипохондрических, деперсонолизационных, кататонических, галюцинаторно-параноидных и других стержневых процессуальных расстройств, ухудшает прогноз лечения.

По донным Р.Я. Вовина с соавт. (1988), существует несколько частных признаков, обнаружение котарых в ходе проводимого лечения позволяет уточнить общий прогноз профилактической терапии карбамазепином. Так, определенное значение имеет динамика соотношения между длительностью депрессивных и маниакальных фаз, наблюдаемая в процессе лечения. Если это соотношение выравнивается, то есть продолжительность той и другой фазы становится одинаковой, то в конечном итоге следует ожидать достаточно хороший нормотимический эффект. Наоборот, если длительность депрессивной фазы увеличивается за счет сокращения маниакальной, благоприятный результат маловероятен. Хорошего эффекта карбамазепина не удается получить и в случаях "размазывания" фаз (обычно это наблюдается при монополярных депрессиях), выражающегося в увеличении относительной длительности фаз с одновременным сокращением времени ремиссии. Происходящее при этом некоторое уменьшение выраженности симптоматики не компенсирует общего ухудшения течения болезни.

К прогностически отрицательным показателям профилактической терапии карбамазепином Р.Я. Вовин с соавт. (1988) относит также трансформацию модальности депрессивного аффекта, заключающуюся в нивелировании меланхолического или депрессивно-тревожного расстройств настроения с одновременным нарастанием анергии и особенно апатии.

Среди других предположительных предикторов профилактического действия карбамазепина, по сравнению с карбонатом лития, можно отметить признаки органически неполноценной "почвы" по С.Г. Жислину.

Среди других предположительных предикторов профилактического действия карбамазепина, по сравнению с карбонатом лития, можно отметить признаки органически неполноценной "почвы" по С.Г. Жислину, которая, наряду с резидуальной неврологической симптоматикой, данным ЭЭГ, сомато-вегетативной неустойчивостью, пароксизмальностью начала и окончания циркулярных эпизодов, психопатологически проявляется в виде "гиперестетического" симптомокомплекса. При этом в целостной клинической картине аффективной или шизоаффективной структуры можно отметить такие симптомы, как сенсорная гиперестезия, дистимический или дисфорический оттенок расстройств настроения, астенические проявления, аффективная лабильность, инвертированность суточного ритма,

элементарные галлюцинации и психосенсорные расстройства. У таких больных карбамазепин часто оказывает хороший превентивный эффект и позволяет быстрее компенсировать недостаточность адаптационных систем организма, стабилизировать вегетативную регуляцию.

Перечисленные в таблице 5.2 признаки носят относительный, условный характер и при выборе профилактической терапии должны, безусловно, рассматриваться в совокупности с другими факторами и прежде всего с индивидуальными особенностями каждого больного, т. е. его личностными чертами, семейной обстановкой, его отношением к длительному приему препарата, возможностью контроля со стороны родственников за регулярностью приема и др.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

В общем прогнозе эффективности терапии важную роль всегда играет физиологическая и психологическая толерантность лекарственного средства больным. Это становится особенно существенным при проведении длительного профилактического лечения нормотимиками.

В общем прогнозе эффективности терапии важную роль всегда играет физиологическая и психологическая толерантность (переносимость) лекарственного средства больным. Это становится особенно существенным при проведении длительного профилактического лечения нормотимиками. Побочные явления и неприятные субъективные ощущения оказывают прямое влияние на отношение больного к проводимой терапии и соблюдение им режима терапии. Это, в свою очередь, прямо сказывается и на успехе всей вторичной профилактики.

Собственный опыт и анализ литературных данных по выбыванию больных из научных исследований показывают, что из-за несоблюдения регулярности приема или дозировок терапии применение карбоната лития оказывается неэффективным в 30-40% случаев, карбамазепина - в 40-50% и вальпроата натрия - в 20-30%. При этом, если при применении антиконвульсантов основное число таких случаев приходится на первый месяц терапии и связано с возникновением сонливости, вялости, нечеткости зрения, расстройствами двигательной координации (карбамазепин) или диспептическими жалобами, тяжестью в голове, повышенной возбудимостью, бессонницей (вальпроат натрия), то при приеме карбоната лития несоблюдение режима или полный отказ от терапии происходит на более отдаленных этапах лечения. При этом женщины среди объективных причин чаще выдвигают явления полиурии, увеличение веса тела, тремор рук; а мужчины - тремор, ухудшение памяти, феномен "автоматичности существования" (Arnold O.H., 1974).

С увеличением срока профилактической терапии на первый план выходят неприятные субъективные переживания. Специальное анкетирование по самооценке больными ***психологических переживаний*** показывает, что при применении карбоната лития больные ощущают больше недифференцированных тревожных опасений, чем при приеме антиконвульсантов и особенно вальпроата натрия. Кроме того, при терапии карбонатом лития больные чаще чувствуют себя более утомленными, лишенными нормальной двигательной активности, ощущают снижение интереса к окружающему,

пониженно оценивают свои умственные способности и половую активность. В целом, различные неприятные ощущения по субъективным оценкам при приеме карбоната лития возникают значительно чаще по сравнению с антиконвульсантами и потому не удивительно, что наиболее часто отрицательное отношение больных к длительному приему профилактической терапии формируется именно при применении карбоната лития. Наиболее легко субъективно переносится длительный прием вальпроата натрия. За исключением диспептических расстройств, больные редко ощущают действие препарата. Этим, по-видимому, можно объяснить и относительно нечастые случаи несоблюдения терапии при его применении.

Наибольшее число спонтанных жалоб и побочных эффектов возникает при терапии карбонатом лития - почти в 2 раза чаще, чем при приеме карбамазепина и вальпроата натрия.

При необходимости индивидуального выбора лечебного средства, помимо различий в профилях психотропной активности, врач должен руководствоваться профилем нейротропного и соматотропного действия или, другими словами, дифференцировано учитывать риск развития побочных эффектов или ***физиологическую толерантность.***

Наибольшее число спонтанных жалоб и побочных эффектов возникает при терапии карбонатом лития - почти в 2 раза чаще, чем при приеме карбомазепина и вальпроата натрия.

Принято выделять побочные явления, возникающие в период адаптации к препарату и развивающиеся, как правило, в течение первого месяца лечения, и побочные явления, возникающие на поздних этапах терапии, т.е. при длительном профилактическом приеме.

Принято выделять побочные явления, возникающие в период адаптации к препарату и развивающиеся, как правило, в течение первого месяца лечения, и побочные явления, возникающие на поздних этапах терапии, т.е. при длительном профилактическом приеме. Ранние побочные явления обычно исчезают в процессе лечения и не требуют отмены терапии. При необходимости их коррекции достаточно разделить суточную дозу на более удобный прием, перейти на ретардировонные лекарственные формы или временно снизить дозу.

Наиболее типичные ранние (адаптационные) и поздние (отдаленные) побочные явления нормотимической терапии в сравнительном аспекте представлены в таблице 5.3.

Некоторые из указанных в таблице ранних побочных явлений могут принимать затяжной характер. Это более свойственно солям лития. В процессе профилактической терапии карбонатом лития существенно чаще, по сравнению с антиконвульсантами, встречаются слабость, вялость, быстрая утомляемость и другие астенические расстройства, а также снижение полового влечения, жалобы на ухудшение памяти, интеллектуальных возможностей, способности к концентрации внимания. Эти больные чаще жалуются на однообразие, монотонность, "серость" жизни, отсутствие эмоциональных всплесков, притупление чувств, отсутствие бодрости, определенное равнодушие к окружающему, снижение творческого потенциала, профессиональных интересов (феномен "автоматичности существования", Arnold O.H., 1974). Вся эта симптоматика отражает известное мягкое седативное действие солей лития.

Помимо этого, при лечении карбонатом лития, по сравнению с антиконвульсантами, чаще наблюдаются тремор, симптомы несахарного мочеизнурения, повышение аппетита и увеличение веса тела. Основные ***побочные эффекты и осложнения терапии солями лития*** приведены в таблице 5.4.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ СПЕКТР ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НОРМОТИМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Таблица 5.3

	КАРБОНАТ ЛИТИЯ	КАРБАМАЗЕПИН	ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ
Ранние (адаптацинные) побочные явления. Развиваются часто в течение первого месяца терапии и не требуют ее отмены.	- жажда - частое мочеиспускание - тремор - тошнота - слабость, вялость - легкая заторможенность - снижение полового влечения - металлический привкус во рту - боли в животе - изжога - неустойчивый стул	- сонливость - нарушение аккомодации зрения - заторможенность - атаксические нарушения - головокружение - тремор - снижение аппетита - тошнота - сухость во рту - нарушения менструального цикла	- тошнота - изжога, горечь во рту, искажение вкуса - боли в животе - увеличение веса тела - тремор - алопеция (выпадание волос) - нарушения менструального цикла
Поздние (отдаленные) побочные явления. Развиваются реже, в течение длительного приема и требуют специальной коррекции или отмены терапии.	- стойкий тремор - дизартрия - мышечная слабость, вялость - увеличение веса тела - явления несахарного мочеизнурения, реже отеки и симптомы почечной недостаточности - жалобы на снижение памяти и концентрации внимания - снижение полового влечения - диарея или запоры - снижение функции щитовидной железы (микседематозность и др.) - нарушения сердечного ритма - дерматит, обострения акне, псориаза - феномен "автоматичности существования" - алопеция - множественный кариес - нейтрофилия, эритроцитоз	- тошнота - сухость во рту - повышенное потоотделение - мышечные боли - головные боли - снижение половой функции - печеночные жалобы (аллергический гепатит) - аллергический дерматит - повышенная чувствительность к ультрафиолетовому облучению - лейкопения	- печеночные жалобы (повышение печеночных ферментов, идиосинкратический гепатит) - потеря аппетита - алопеция - боли в животе - тошнота - диарея - увеличение веса тела - тремор - панкреатит - тромбоцитопения (увеличение времени свертывоемости крови)

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ СОЛЯМИ ЛИТИЯ

Таблица 5.4

РАННИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (ПЕРВЫЕ 1-2 НЕДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ) НЕ ТРЕБУЮТ ПОЛНОЙ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ (ВОЗМОЖНО ВРЕМЕННОЕ СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ ИЛИ ПЕРЕХОД К РЕТАРДИРОВАННЫМ ФОРМАМ)	**ИНТОКСИКАЦИЯ СОЛЯМИ ЛИТИЯ** (КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛИТИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ СВЫШЕ 1,5-2,0 ММОЛЬ/Л) ТРЕБУЕТ НЕМЕДЛЕННОГО ПРЕКРАЩЕНИЯ ПРИЕМА СОЛЕЙ ЛИТИЯ И ПРОВЕДЕНИЯ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ, БИКАРБОНАТ НАТРИЯ, ЭУФИЛЛИН, ДИАЛИЗ)	**ПОЗДНИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**, ТРЕБУЮТ СПЕЦИАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ИЛИ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ	
желудочно-кишечные тошнота, боли в животе, потеря аппетита, извращение вкуса, характерный металлический привкус во рту, изжога, неустойчивый стул ***центральные*** отсутствие чувства бодрости и сна, вялость, усталость, головные боли, головокружение, легкий тремор рук ***почечные*** жажда, частое мочеиспускание	тошнота, рвота, диарея токсический облик фасцикулярные мышечные подергивания, гиперрефлексия явления менингизма моторная заторможенность, сонливость, атаксия, дизартрия, спутанность сознания нарушение памяти при нарастании интоксикации - олигурия, угнетение сердечно-сосудистой деятельности, судорожный синдром, очаговая неврологическая симптоматика, сопор, кома	***неврологические*** стойкий крупно-размашистый тремор, не реагирующий на применение холинолитиков (уменьшение при применении бета-блокаторов, напр. анаприлина), дизартрия, мышечная слабость и подергивания, тасикинезия ***почечные*** явления несахарного мочеизнурения (жажда, частое мочеиспускание, увеличенный диурез, никтурия), реже отеки и симптомы хронической почечной недостаточности ***увеличение веса тела*** ***желудочно-кишечные*** диарея, стойкая потеря вкуса пищи ***гипотиреоидный зоб*** увеличение щитовидной железы, снижение ее функции, микседематозность ***увеличение функции паращитовидной железы***	***сердечно-сосудистые*** нарушения ритма и сердечной проводимости (экстрасистолии, частичные блокады), депрессия, инверсия зубца T ***кожно-аллергические*** чешуйчатый дерматит, экзема, макулопапулезная сыпь, обострение псориаза ***гематологические*** нейтрофилия, эозинофилия, эритроцитоз ***психические*** феномен "автоматичности существования" (Arnold O.H., 1974), анестетическая субдепрессия ***прочие*** снижение полового влечения и потенции у мужчин, вялость, утомляемость, облысение, разрушение зубной эмали (множественный кариес)

Почти у половины больных наблюдается характерный литиевый ***тремор***. Появляется неритмичное, медленное, крупноразмашистое дрожание пальцев рук, языка, век, а также нарушение почерка, не носящее характера микрографии (размашистое, иногда с пропусками букв письмо). Тремор часто заметен со стороны и мешает работающим больным, что может привести к самопроизвольной отмене лития. Антипаркинсонические средства в этих случаях не помогают. Необходимо либо снижение дозы лития, либо применение бета-блокаторов (анаприлин, обзидан, индерал), которые при назначении их в дозе 40-120 мг в сутки почти в половине случаев снимают тремор или уменьшают его выраженность. При нарастании тремор может приобретать генерализованный характер, развиваются отдельные мышечные подергивания, возникает внутренняя дрожь, особого рода субъективно тяжело переносимая тасикинезия. Появляются симптомы дизартрии, тремор нижней челюсти, смазанная, сбивчивая речь. Ускорение речевой продукции характеризуется оттенком насильственности, толчкообразности, но без экситомоторного компонента, при полном отсутствии возбуждения или даже на фоне идеаторной заторможенности.

Наряду с тремором, очень часто встречаются ***функциональные почечные расстройства***, увеличивается диурез, появляются симптомы несахарного диабета, жажда (в отдельных случаях больные выпивают от 5 до 10 литров жидкости в день), никтурия, иногда недержание мочи (энурез), больные жалуются на частое мочеиспускание, постоянное ощущение переполненного мочевого пузыря. Удельный вес мочи приближается к 1,0. Некоторые больные жалуются на отеки голени и стоп, реже лица; в большинстве случаев это носит временный характер. Непосредственной причиной развития несахарного почечного диабета является прямое воздействие ионов лития на клетки дистальных канальцев почек, которые становятся нечувствительными к действию антидиуретического гормона, а также прямое угнетение литием синтеза последнего. Увеличение дозы лития приводит к дальнейшему усилению жажды и потреблению жидкости. Назначение диуретиков (гипотиазида, лазикса) иногда вызывает парадоксальный эффект уменьшения полиурии. Вместе с тем, увеличивается риск развития интоксикации литием. Поэтому при различных показаниях (соматических, "отмене" с диуретиками и др.) диуретики следует назначать с особой осторожностью и держать под постоянным контролем концентрацию лития в плазме крови.

Наиболее грозным осложнением, но чрезвычайно редким, является развитие ***хронической почечной недостаточности***. При длительном применении лития иногда возникает так называемый интерстициальный нефрит, который выражается фиброзом и первичным воспалением интерстициальной ткани. Вследствие длительного токсического воздействия почки постепенно теряют способность поддерживать биохимический гомеостаз, снижается почечная функция, увеличивается содержание продуктов распада в крови (остаточный азот, мочевина), снижается клиренс креатинина. Ввиду возможности появления почечной недостаточности, до начало терапии и один раз в год в ее процессе необходимо определение остаточного азота, мочевины, креатинина в крови, а также исследование клиренса креатинина. Появление полиурии, снижение концентрационной способности почек

(пробы на концентрацию и разведение), повторные интоксикации литием всегда должны настораживать врача в плане возможного развития необратимых почечных нарушений. В связи с этим не следует злоупотреблять длительным (более 2 лет) приемом солей лития в тех случаях, где они оказываются или заведомо могут оказаться малоэффективны.

Довольно часто отмечается прибавка веса. Главным образом, это происходит за счет обильного калорийного питья. Поэтому таким больным необходимо рекомендовать соблюдение диеты и воздерживаться от сладких напитков.

В ряде случаев может развиваться довольно стойкая ***диарея***, наличие которой требует более частого контроля за содержанием лития в крови. Многие больные, однако, не обращают внимания на появление жидкого стула и рассматривают его как известное облегчение после длительных запоров. Эти явления встречаются значительно реже у тех больных, которые одновременно с литием принимают антидепрессанты, что связано с холинолитическим действием последних.

Иногда возможно развитие своеобразного ***гипотиреогидного зоба*** (увеличение щитовидной железы, понижение ее функции, микседематозность и другие явления гипотиреоидизма).

Могут наблюдаться ***расстройства сердечного ритма*** (экстрасистолии, частичные блокады), депрессия и инверсия зубца Т на ЭКГ.

Реже больные жалуются на кожные проявления, аллергические дерматиты, экземы, потерю либидо, импотенцию, ухудшение памяти, потерю вкуса к пище, облысение, а также развитие множественного кариеса вследствие разрушения зубной эмали. Еще более редко могут наблюдаться экстрапирамидные побочные явления в виде скованности, маскообразности лица, симптома "зубчатого колеса".

Ввиду узости терапевтического окна, достаточно часто (особенно при нарушениях водно-солевого режима или вследствие лекарственных взаимодействий) встречаются симптомы нерезко выраженной литиевой интоксикации.

Ввиду узости терапевтического окна, достаточно часто (особенно при нарушениях водно-солевого режима или вследствие лекарственных взаимодействий) встречаются симптомы нерезко выраженной ***литиевой интоксикации***.

Тяжелые интоксикации наблюдаются крайне редко и связаны либо со значительной передозировкой препарата, либо с заболеванием почек, приводящим к нарушениям выведения лития. Отравление литием обычно наступает при концентрации лития в плазме крови выше 2,0 ммоль/л, хотя у некоторых больных симптомы интоксикации могут появляться и при более низких уровнях концентрации лития в плазме. Главным фактором, обуславливающим развитие токсической реакции, служит не столько концентрация лития в плазме крови, сколько концентрация лития в клетках мозга, о которой можно судить по концентрации лития в эритроцитах.

Симптомы литиевой интоксикации выражаются широким спектром клинических проявлений. Обычно они развиваются постепенно в течение нескольких суток и начинаются с желудочно-кишечных нарушений (тошнота, рвота) и усиления

тремора. Затем появляется общая мышечная слабость с фасцикулярными подергиваниями мышц, отмечается характерный "токсический" облик больных (запекшиеся губы, сухость во рту, румянец щек, лихорадочный блеск глаз, непроизвольные тикооброзные подергивания мимических мышц). Наблюдаются общая моторная заторможенность, сонливость, явления брадипсихизма, при движении - атаксия. Отмечается разной степени выраженности крупноразмашистый тремор. Координация движений при пальце-носовой пробе, как правило, расстроена, речь смазана, дизартрия.

При нарастании интоксикации появляются нейротоксические симптомы: спутанность сознания, дезориентировка, мнестические нарушения, двигательное беспокойство в пределах постели, симптом "обирания". Появляются очаговые неврологические симптомы: повышение сухожильных рефлексов, расстройство функции тазовых органов, нарушение аккомодации, кожной чувствительности, появление ряда патологических рефлексов, явлений менингизма. Из почечных симптомов, вместо характерной для лития полиурии, наблюдается острая задержка мочи (олигурия). Олигурия является наименее благоприятным симптомом, поскольку препятствует выведению лития из организма. Применение всех диуретиков, за исключением осмотических, усиливает ее. Отмечаются нерегулярность пульса, изменения на ЭКГ, падение АД. При дальнейшем нарастании интоксикации развиваются сопор, кома. Смерть, как правило, наступает от легочных осложнений (пневмонии).

Специфических антидотов при отравлении литием не существует. Тактика лечения должна быть направлена на поддержание функций организма и выведение лития.

Специфических антидотов при отравлении литием не существует. Тактика лечения должна быть направлена на поддержание функций организма и выведение лития. При явлениях интоксикации необходимо прекратить прием препаратов лития, назначить обильное питье и увеличить суточное потребление поваренной соли. При приеме одномоментно большого количества таблеток нужно своевременно промыть желудок. В тяжелых случаях рекомендуется проведение дезинтоксикационных мероприятий, внутривенное введение антагонистов лития - 10% хлористого натрия до 300,0 в сутки, гидрокарбоната натрия 5% - до 300,0, применение осмотических диуретиков (маннитола до 60 г или мочевины до 60 г в сутки) внутривенно капельно с добавлением 20 мл 2,4%-ного раствора эуфиллина. Более быстрому купированию осложнения способствует также назначение пирацетама в капельницу или внутримышечно. Особое внимание следует уделить профилактике пневмонии (назначение антибиотиков, отхаркивающих средств, периодические изменения положения в постели, тщательный уход и правильное кормление больного), а также контролю гомеостаза водно-электролитного баланса, щёлочно-кислотного равновесия и поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы. Тяжелые случаи отравления литием требуют перевода больного в токсикологический центр и проведения гемодиализа.

Имеются отдельные указания о развитии своеобразных нейротоксических осложнений вследствие применения сочетания лития с нейролептиками или антидепрессантами и обусловленные их взаимодействием.

Как показало специально проведенное нами исследование, побочные явления при сочетанной терапии солями лития с

нейролептиками встречаются чаще, носят более выраженный, протрагированный характер и отличаются рядом клинических особенностей от побочных эффектов, возникающих при изолированной терапии литием. Тремор чаще приобретает генерализованный характер, у некоторых больных, наряду с ним, отмечается своеобразное ухудшение психического состояния, развивается внутренняя напряженность, дрожь, взбудораженность, отсутствие душевной устойчивости, уравновешенности, раздражительность, эксплозивность, эмоциональная лабильность, импульсивность, нарушение памяти на текущие события. Возрастает риск развития симптомов литиевой интоксикации при терапевтических уровнях лития в плазме крови. Интоксикация чаще развивается остро с неврологической симптоматики. Желудочно-кишечные симптомы не выражены. Эти первые признаки отравления литием маскируются антиэметическими свойствами нейролептиков, что затрудняет раннюю диагностику передозировки. Тяжелые нейротоксические реакции наблюдаются крайне редко. Они представляют собой, как правило, острую токсическую энцефалопатию с глубоким помрачением сознания, развитием общемозговой, мозжечковой и стволовой неврологической симптоматики, признаками отека мозга.

При применении ***карбамазепина*** существенно чаще, по сравнению с карбонатом натрия, развиваются нарушения аккомодации зрения (диплопия), атаксия, головные боли, а при применении ***вальпроата натрия*** - диспептические жалобы, потеря аппетита, тошнота, искажение вкуса, горечь во рту. Эти явления возникают обычно на ранних этапах терапии и исчезают после снижения дозы или замедления темпов ее наращивания. Иногда при длительном приеме солей вальпроевой кислоты развиваются алопеция и увеличение веса тела.

Из более редких эффектов следует отметить возможность развития при применении карбамазепина лейкопении и аллергических кожных реакций, сопровождающихся мучительным зудом, а также тромбоцитопении, тремора и атаксии при применении вальпроата натрия. В литературе имеются указания на возможность возникновения при приеме антиконвульсантов агранулоцитоза, гепатита и нарушений сердечного ритма. В этих случаях терапию рекомендуется немедленно прекратить.

Проведение многолетней профилактической терапии вызывает необходимость более пристального периодического контроля за основными физиологическими функциями организма. Поэтому все больные до начала профилактической терапии подвергаются тщательному соматическому обследованию.

Проведение многолетней профилактической терапии вызывает необходимость более пристального периодического контроля за основными физиологическими функциями организма. Поэтому все больные до начала прафилактической терапии подвергаются тщательному соматическому обследованию. Вместе с тем, каждый препарат имеет свои особенности воздействия на ту или иную систему организма, на функцию которой следует обращать внимание. Основные противопоказания и меры предосторожности при проведении различной нормотимической терапии суммированы в таблице 5.5.

За время длительной профилактической терапии нормотимиками нередко возникает необходимость применения других лекарственных препаратов для лечения сопутствующих соматических заболеваний или обострений психического состояния. В ряде случаев это может привести к развитию нежелательных ***лекарственных взаимодействий***. Такие

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КАРБОНАТА ЛИТИЯ (КЛ), КАРБАМАЗЕПИНА (КРБ) И ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ (ВН)

Таблица 5.5

	КЛ	КРБ	ВН
АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВО-ПОКАЗАНИЯ	1. Заболевания почек со снижением их функции (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.)	1. Атрио-вентикулярная блокада и другие нарушения сердечного ритма. 2. Аллергическая гиперчувствительность к КРБ или трициклическим антидепрессантом. 3. Сочетание с ингибиторами МАО или применение менее чем через 2 недели после их отмены. 4. Тяжелые заболевания печени со снижением функции.	1. Аллергическая гиперчувствительность к препаратам вальпроевой кислоты 2. Тяжелые заболевания печени со снижением функции (острые и хронические гепатиты и др.). 3. Геморрагический диатез.
ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВО-ПОКАЗАНИЯ	1. Эу- и гипотиреоидный зоб, микседема. 2. Бессолевая диета. 3. Помутнение хрусталика (старческая катаракта). 4. Костные заболевания, сопровождающиеся остеопорозом. 5. Заболевания, протекающие с высокой температурой и обильным потоотделением. 6. Первые 3 месяца беременности и период лактации (50% содержания в крови проникает в молоко).	1. Повышение внутриглазного давления (глаукома). 2. Заболевания предстательной железы (задержка мочи) 3. Сердечно-сосудистая недостаточность. 4. Почечная и печеночная недостаточность. 5. Пожилой возраст. 6. Заболевания крови, сопровождающиеся угнетением белого ростка. 7. Первые 3 месяцо беременности и период лактации (30-60% содержания в крови проникает в молоко).	1. Сердечно-сосудистая недостаточность. 2. Почечная и печеночная недостаточность. 3. Заболевания крови (особенно сопровождающиеся тромбоцитопенией). 4. Первые 3 месяца беременности и период лактации (1-10% содержания в крови проникает в молоко, поэтому в этих случаях выбор ВН предпочтительней).
ПРЕДОСТОРОЖ-НОСТИ	1. Контроль функции щитовидной железы 1 раз в 6 месяцев. 2. Общий анализ крови 1 раз в 6 месяцев. 3. Контроль за функцией почек (анализ мочи, определение концентрационной способности почек, клиренса креатинина, электролитов, азота, мочевины в крови) 1 раз в 6 месяцев. 4. Обследование окулистом (выявление помутнения хрусталика) 1 раз в год. 5. Содержание электролитов в крови - 1 раз в 6 месяцев.	1. Вождение автомобиля и управление различными механизмами. 2. Контроль форменных элементов крови 1 раз в месяц (еженедельно в первый месяц лечения). 3. Контроль за функцией печени 1 раз в 6 месяцев. 4. Анализ мочи 1 раз в год. 5. ЭКГ 1 раз в 6 месяцев. 6. Содержание электролитов в крови - 1 раз в 6 месяцев.	1. Контроль форменных элементов крови и свертываемости 1 раз в 6 месяцев. 2. Контроль за функцией поджелудочной железы 1 раз в 6 месяцев. 3. Обследование желудка 1 раз в год. 4. Контроль за функцией печени 1 раз в 6 месяцев (в первый месяц лечения допускается транзиторное повышение трансаминаз). 5. Анализ мочи 1 раз в год (может давать ложно положительную реакцию на ацетон).
В АНАМНЕЗЕ ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ ОБРАЩАТЬ НА:	1. Воспалительные заболевания почек. 2. Нарушение функции щитовидной железы.	1. Кожные аллергические реакции. 2. Гепатиты. 3. Угнетение функции кроветворного ростка костного мозга. 4. Нарушения сердечного ритма.	1. Аллергические гепатиты. 2. Нарушение системы свертывания крови.

комбинации нужно рассматривать как противопоказания к сочетанной терапии.

Исключается, например, совместное применение ингибиторов МАО с карбамазепином или солей лития с диуретиками (кроме осмотических и ингибиторов карбоангидразы). Блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил) на 30-50% могут увеличивать содержание карбамазепина в плазме крови. Почти такой же эффект оказывают антибиотики-макролиды (эритромицин, олеандомицин), вилоксазин и изониазид. Карбамазепин усиливает метаболизм кортикостероидных препаратов и поэтому может давать ложноположительную реакцию на дексаметазоновый тест.

В других случаях происходит усиление или ослабление основного действия препаратов. Так, по этим причинам карбамазепин понижает эффективность оральных контрацептивов, снижает концентрацию в крови теофиллина, непрямых антикоагулянтов, других антиконвульсантов (включая вальпроат и фенитоин). Препарат усиливает метаболизм имипрамина и бупропиона. И, наконец, могут увеличиваться риск развития токсических проявлений или возникать непредвиденные парадоксальные реакции (например, при сочетании карбамазепина с флуоксетином или средствами общего наркоза).

Вальпроат натрия приблизительно в 2 раза увеличивает свободную фракцию диазепама и некоторых других бензодиазепинов в крови, но не меняет метаболизм клоназепама. Флуоксетин, хлорпромазин (аминазин) и особенно ацетилсалициловая кислота (аспирин) замедляют метаболизм вальпроата и увеличивают его свободную фракцию в крови. Вальпроат может снижать метаболизм и других антиконвульсантов (этосуксимид, фенотоин), но удлиняет период полувыведения фенобарбитала. Последний, однако, способен уменьшать концентрацию вальпроата в крови.

Все эти необходимые для врача сведения по лекарственным взаимодействиям нормотимиков с различными средствами приведены в таблице 9.2.

Таким образом, открытие и широкое применение средств нормотимического действия внесло существенный вклад в современную психофармакологию и лечение больных с фазнопротекающими психозами. При континуальном (быстроциклическом) течении их применение можно условно считать патогенетической терапией, поскольку нормотимики (тимоизолептики) обладают уникальным бимодальным действием (т.е. способностью одновременно подовлять симптоматику обоих полюсов циркулярного аффекта), оказывают фиксирующее, стабилизирующее влияние, в том числе на нарушенную биоритмику (хронобиотическое действие) и, главное, предотвращают развитие очередной фазы (собственно вторично профилактическое действие). Вместе с тем, их длительное (многолетнее) применение требует повышенной ответственности и внимания со стороны врача к соматической сфере с регулярным контролем за основными физиологическими функциями организма.

Глава 6

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ (ноотропы, церебропротекторы)

Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебропротекторы)

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ (ноотропы, церебропротекторы)

Появление ноотропов и выделение их в качестве самостоятельного класса психотропных средств явилось одним из самых последних достижений психофармокологии. При исследовании в 1972 году первого препарата этой группы – пирацетама Giurgea (Гиургиа К., 1976) обнаружил его способность положительно воздействовоть на клетки коры головного мозга (неокортикальные структуры) и облегчать транскаллозальные межполушарные и кортико-субкортикальные связи. Следствием этого явилась способность препарата активизировать высшую интегративную деятельность мозга, в том числе улучшать процессы обучения и восстонавливать норушенные мнестические и когнитивные функции. Для обозночения этих свойств он предложил термин "ноотропный", т.е. адресующийся к высшим корковым функциям мозга.

Главной чертой этой группы препаратов является их способность стимулировать нейрометаболические процессы в организме, оказывать антигипоксический эффект, т.е. продуцировать энергию в условиях гипоксии (усиливать утилизацию глюкозы) и, следовательно, защищать клетки мозга от ее разрушительного воздействия (церебропротекторное действие), а также повышать общую устойчивость организма к действию экстремальных факторов.

В последующем выяснилось, что гловной чертой этой группы препаратов является их способность стимулировать нейрометаболические процессы в организме, оказывать онтигипоксический эффект, т.е. продуцировать энергию в условиях гипоксии (усиливать утилизацию глюкозы) и, следовательно, зощищать клетки мозга от ее розрушительного воздействия (церебропротекторное действие), о токже и повышоть общую устойчивость организма к действию экстремальных факторов.

Механизм достижения этого эффекта может быть различным. У одних препаратов он реализуется преимущественно путем воздействия на ГАМК-ергическую систему - пирацетам (ноотропил, пирабене, ойкамид), анирацетом (дрогонол), понтогам, фенибут, оксибутират натрия, фентропил, ноог}ютил, дипептиды пирролидинкарбоновых кислот, пикамилон, бемитил, аминалон (гаммалон), цереброл или путем стимуляции метаболизма в других нейромедиаторных системах мозга - меклофеноксат (аналукс, церутил, люцидрил, ацефен), мефексамид (тимодин, мефексадин, пернейрон), модафинил, адрафинил (олмифон), деманол, деанол (клережил), тонибрал, ципроденат (актебрал), пирисуданол (надекс, ментис), бифемелан (алнерт), левокарнитин, цереброкраст, пиритинол

(пиридитол, энцефабол, энербол), церебролизин; в том числе, активации центральных холинергических процессов, например, вследствие обратимой блокады холинэстеразы (такрин, амиридин и др.) или прямого центрального холинопозитивного эффекта (ареколин, цитихолин, холиналфосцерат, деанол и др.); у других - посредством вазотропного действия. Ангиопротекторы, оказывая позитивное гемодинамическое влияние, включая улучшение реологических свойств крови, усиливают мозговой кровоток, потребление нервными клетками кислорода, утилизацию глюкозы и накопление АТФ в мозге. К ним относятся алколоиды спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, сермион, вазобрал и др.), производные барвинка и ксантина (винпоцетин, компламин, трентал, винкапан, винкамин), нафтидрофурил, циннаризин, флунаризин, гидергин, нимодипин, инстенон и др. У третьих, нейрометаболический эффект оказывается частью их неспецифического усиления метаболических процессов в организме в целом, т.е. общего активирующего и адаптогенного действия - витамины (аскорбиновая кислота, витамины группы В); антиоксиданты - препараты, ингибирующие свободнорадикальные реакции и перикисное окисление липидов (альфатокоферол - витамин Е, мексидол, идебенон, эмоксипин, убихинон); аминокислоты (глутаминовая, аспаргиновая, метионин); анаболические стероиды; некоторые гормоны, особенно синтетические тиролиберины, аналоги тиреотропинрелизинггормона (TRH) (либерол, пиладокс, эзотирелин, азетирелин и др.) и "мнемотропные гормоны" (АКТГ, семакс, вазопрессин); тиоловые противоядия (унитиол, дикаптол); антагонисты кальция (нимодипин, никардипин, верапамил и др.); фосфорные препараты (димефосфан и др.); глюкоза; оротовая кислота, цитохром Ц, АТФ и другие препараты. К этой группе примыкает S-аденозилметионин (гептрал) - естественный кофермент реакций трансметилирования.

В отличие от других классов психотропных средств глобальное терапевтическое действие ноотропов можно определить как антигипоксическое или нейрометаболическое.

Все эти средства обладают в той или иной степени выраженности центральным антигипоксическим влиянием и поэтому в широком плане могут рассматриваться как ***нейрометаболические стимуляторы***. Большинство из них с успехом применяется в различных областях медицины, поскольку имеют сложный, поливалентный механизм действия. В психиатрической практике к церебропротекторам или ноотропам относят более узкую группу препаратов. Среди них в настоящее время у нас в стране наибольшее распространение получили пирацетам, аминалон, пиритинол, пантогам, пикамилон, фенибут, ацефен, бемитил и церебролизин. Отдельно рассматриваются препараты, применяющиеся при деменциях альцгеймеровского типа (такрин, амиридин, мемантин, бифемелан, левокарнитин, холиналфосцерат, линопиридин и др.).

Фармакологическая систематика современных ноотропных средств значительно затруднена из-за отсутствия четких представлений о механизмах их действия на нейрохимические процессы. Например, классический представитель этой группы - пирацетам, наряду с неоднозначным влиянием на ГАМК-ергическую систему, стимулирует высвобождение ацетилхолина, а также повышает синтез дофамина и норадреналина в мозге.

Нейрометаболические стимуляторы, независимо от регистра нарушения психической деятельности, основное (патогенетическое) действие проявляют при острой или резидуальной церебрально-органической недостаточности и избирательное терапевтическое влияние оказывают преимущественно на когнитивные расстройства.

В отличие от других классов психотропных средств, глобальное терапевтическое действие ноотропов можно определить как антигипоксическое или нейрометаболическое. В клиническом плане их действие адресуется, прежде всего, к ***церебральному (органическому) звену патогенеза*** в виде астенических состояний различного происхождения, снижения общей активности, аспонтанности, интеллекутально-мнестических нарушений при сосудистых, травматических, инфекционных, токсических, дегенеративных и других поражениях головного мозга.Иными словами, нейрометаболические стимуляторы, независимо от регистра нарушения психической деятельности, основное (патогенетическое) действие проявляют при острой или резидуальной церебрально-органической недостаточности и избирательное терапевтическое влияние оказывают преимущественно на когнитивные расстройства.

При острой патологии (инсульты, коматозные состояния) это обнаруживается прежде всего в пробуждающем воздействии. На некоторое время может восстанавливаться люцидность сознания, исчезает неврологическая симптоматика. К сожалению, в большинстве случаев эффект носит транзиторный и истощающий характер. При хронической патологии (резидуальная органическая недостаточность ЦНС, психорганический синдром) проявляются различные другие церебропротекорные свойства - редуцируются астенические, эпилептиформные расстройства, уменьшаются нарушения памяти и др. Ноотропное действие препаратов обнаруживается и у здоровых лиц, прежде всего речь идет об усилении активности и повышении эффективности высших интегративных (корковых) функций мозга (увеличение умственной работоспособности).

А.И. Нисс (1984) выделил 12 параметров клинической активности нейрометоболических стимуляторов:

1. Психостимулирующее действие (влияние на апатию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность).

2. Антиастеническое действие (влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении).

3. Седативное (транквилизирующее) действие (влияние на раздражительность, эмоциональную возбудимость).

4. Антидепрессивное действие (влияние на снижение настроения).

5. Действие, повышающее уровень бодрствования, ясность сознания (влияние на состояние угнетенного и помраченного состояния).

6. Антиэпилептическое действие (влияние на эпилептическую пароксизмальную активность).

7. Ноотропное действие (влияние на задержку развития или нарушения высших корковых функций, уровень суждений и критических возможностей, укрепление кортикального контроля субкортикальных уровней активности).

8. Мнемотропное действие (влияние на память, обучаемость).

9. Адаптогенное действие (влияние на толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам).

10. Вазовегетативное действие (влияние на головную боль, головокружение, вегетативную неустойчивость при церебрастенических синдромах).

11. Антипаркинсоническое действие (влияние на эстрапирамидные паркинсонические расстройства - гипокинето-гипертонический синдром).

12. Антидискинетическое действие (влияние на экстрапирамидные дискинетические расстройства).

Антиастеническое, вегето-стабилизирующее, повышающее уровень сознания и адаптогенное действия в той или иной степени присущи всем представителям этого класса препаратов, остальные эффекты, в том числе, ноотропный, более избирательны.

Антиастеническое, вегето-стабилизирующее, повышающее уровень сознания и адаптогенное действия в той или иной степени присущи всем представителям этого класса препаратов, остальные эффекты, в том числе, ноотропный, более избирательны.

В клинических условиях все эти эффекты часто невозможно разделить, они взаимно потенцируют друг друга. Так, ноотропный эффект не ограничивается лишь только повышением интеллектуально-мнестических возможностей (корковых функций), но связан также с психостимулирующим (усиление побуждений) и антиастеническим (поддержание концентрации внимания) действиями. Адаптогенный эффект частично реализуется также посредством вегето-стабилизирующего, антипаркинсонического и транквилизирующего действия. Многие из перечисленных эффектов присущи другим классам психотропных средств и соответствуют самостоятельным терапевтическим мишеням, но лишь их совокупность создает те особые свойства, которые позволяют выделить нейрометаболические стимуляторы в отдельную группу.

На рисунке 6.1 представлены различные спектры клинического (психотропного, нейротропного) действия наиболее распространенных нейрометаболических стимуляторов по векторам. При этом ноотропное, мнемотропное и повышающее уровень бодрствования сознания действия объединены.

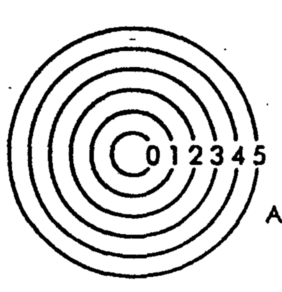
Как видно, большинство препаратов той или иной степени обладают психостимулирующими свойствами. В наибольшей мере они выражены у ацефена, пиридитола и бемитила.

Лишь фенибут, пикамилон и пантогам имеют отчетливое транквилизирующее (седативное) действие, что позволяет их назначать в вечернее время при органических нарушениях с гиперстеническими чертами, а также у возбудимых олигофренов. Пантогам и пикамилон обладают противосудорожной активностью и с успехом применяются у больных эпилепсией. Кроме того, эти препараты и фенибут оказывают антипаркинсоническое и антидискинетическое действие, что особенно важно при лечении интолерантных к нейролептикам больных.

›АВНИТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ (НООТРОПОВ)

Рисунок 6.1.

ЕЙСТВИЕ:
- ОТСУТСТВУЕТ
- ОЧЕНЬ СЛАБОЕ
- СЛАБОЕ
- СРЕДНЕЕ
- СИЛЬНОЕ
- ОЧЕНЬ СИЛЬНОЕ



ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ

НОО-,МНЕМОТРОПНОЕ (повышающее уровень бодрствования сознания)

АНТИАСТЕНИЧЕСКОЕ

АНТИДИСКИНЕТИЧЕСКОЕ

ВЕГЕТО-СТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ

АНТИПАРКИНСОНИЧЕСКОЕ

ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ

ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩЕЕ (седативное)



АМИНАЛОН (гаммалон)

2

АЦЕФЕН (люцидрил, меклофеноксат)

3

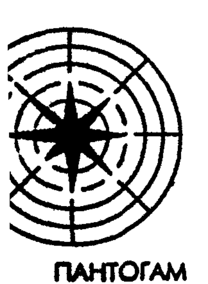


БЕМИТИЛ

4



МЕБИКАР



ПАНТОГАМ

6



ПИКАМИЛОН

7



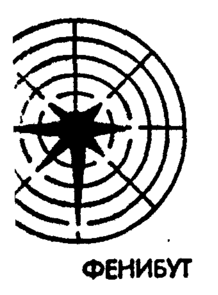
ПИРАЦЕТАМ (ноотропил)

8



ПИРИДИТОЛ (энцефобол)

при болезни Альцгеймер[а]
сродство к холинер-
~~...~~ гич. структурам



ФЕНИБУТ

10



ЦЕРЕБРОЛИЗИН

Основным показанием к применению нейрометаболических стимуляторов являются церебрастенические и энцефалопатические проявления различного генеза (как при стойких, так и при динамических нарушениях мозгового кровообращения, при органических поражениях ЦНС, умственной отсталости, шизофрении, протекающей на фоне церебрально-органической недостаточности и т.д.).

В последнее время ноотропные свойства были обнаружены у транквилизатора мебикара (Макарчиков Н.С. с соавт., 1994) и новых отечественных препаратов - димефосфана (Менделевич Ю.М., Акберова С.А., 1994), мексидола, семакса, фентрапила, нооглютила и дипептидов пирропидинкарбоновых кислот (Воронина Т.А., 1995., Островская Р.У. с соавт., 1995 и др.).

Основным показанием к применению нейрометаболических стимуляторов являются церебрастенические и энцефалопатические проявления различного генеза (как при стойких, так и при динамических нарушениях мозгового кровообращения, при органических поражениях ЦНС, умственной отсталости, шизофрении, протекающей на фоне церебрально-органической недостаточности и т.д.).

Препараты с отчетливыми стимулирующими свойствами (ацефен, пиридитол, бемитил, пирацетам) нашли применение при астенодепрессивных и астеноапатических состояниях и даже при депрессиях органического происхождения. Сбалансированный спектр действия пантогама обусловливает и более широкие показания к его применению, включая неврозоподобные и диссомнические расстройства.

В психиатрической практике церебропротекторы обычно назначаются в виде курса лечения (1-3 месяца) в следующих дозах (г/сут):

аминалон	- 1,5-3,0
ацефен[1]	- 0,3-1,0
пикамилон	- 0,1-0,2
пиридитол	- 0,3-0,5
бемитил	- 0,5-1,5
пантогам[2]	- 1,5-3,0
фенибут	- 0,5-1,5
пирацетам[3]	- 2,4-8,0

Нейрометаболические стимуляторы, как правило, хорошо переносятся и не имеют противопоказаний. В некоторых случаях (у пожилых лиц) при применении средств с психостимулирующей активностью (ацефен, пиридитол, бемитил, пирацетам) могут развиваться транзиторные явления гиперстимуляции в виде тревожности, раздражительности и нарушений сна.

---

[1] 0,5 г - парентерально.

[2] 4,5/6,0 г у больных эпилепсией.

[3] при острых органических психозах и коматозных состояниях до 20-30 г/сут, включая парентеральное и особенно внутривенное капельное введение.

Глава 7

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (анксиолитики)

Классификация и фармакокинетические параметры

Клиническое применение и прогноз

Побочные эффекты и осложнения

I

КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

До введения в 1959 году (Sternbach L.) в клиническую практику хлордиазепоксида (элениум, хлозепид) - первого представителя группы бензодиазепинов - для терапии тревожных состояний использовались лекарственные средства, неспецифически угнетающие высшую нервную деятельность (опиум, бромиды, валериана). Многие свойство этих препаратов разделял и мепробамат (Selling T., 1955), который явился непосредственным предшественником транквилизаторов бензодиазепинового ряда и был практически вытеснен ими в последующем. В дальнейшем, число вновь синтезированных транквилизаторов росло лавинообразно, и в настоящее время они получили наиболее массовое распространение среди всех лекарственных средств, поскольку широко используются не только в психиатрии, но и в соматической медицине, а также здоровыми людьми для снятия отрицательных сторон эмоционального стресса и коррекции нарушений сна. Большой популярности этого класса психотропных препаротов способствовало также отсутствие выраженных побочных явлений и субъективно хорошее самочувствие (приятное чувство расслабления) при их приеме. По некоторым данным до 10-15% всего населения (каждый десятый мужчино и каждая пятая женщина) в разных странах раз в год получают рецепты с прописью транквилизаторов (Balter M.B. с соавт., 1974).

В настоящее время к транквилизаторам относят группу препаратов, способных уменьшать выраженность тревоги, страха, эмоциональной напряженности. Действие транквилизаторов адресуется, в основном, к невротическому регистру психического поражения, но может обнаруживаться и у здоровых лиц.

Вместе с тем, выделение транквилизаторов в самостоятельный класс психотропных средств исторически представляло определенные трудности. Так, J. Delay и P. Deniker (1961) классифицировали их по принципу исключения, т. е. "препараты, не относящиеся ни к нейролептикам, ни к снотворным". Дело в том, что многие лекарственные средства, в том числе психотропные, оказывают отчетливое анксиолитическое действие. К ним, например, относятся некоторые нейролептики (особенно, тиоридазин, алимемазин, периметазин, тиаприд, левомепромазин и др.), антидепрессанты (доксепин, тримипрамин, амитриптилин и др.), барбитураты, антигистаминные средства (гидроксизин), адренергические препараты (клонидин), бета-блокаторы (купируют, в основном, периферические проявления тревоги) и ряд других препаратов.

В настоящее время к ***транквилизаторам*** относят более узкую, специфически действующую группу препаратов,

способных уменьшать выраженность тревоги, страха, эмоциональной напряженности. Действие транквилизаторов адресуется, в основном, к невротическому регистру психического поражения, но может обнаруживаться и у здоровых лиц. В отличие от нейролептиков, транквилизаторы не обладают антипсихотическим действием и не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов.

По химическому строению выделяют:

1. ***производные глицерола*** - мепробомат;

2. ***производные бензодиазепина*** – хлордиазепоксид, диазепам, лоразепам, феназепам, клоназепам, альпразолам, клоразепат, флуразепам, тофизепам, оксазепам, медазепам, темазепам, триазолам, бромазепам, клобазам, нитразепам, флунитразепам, эстазолам, лоразепат, клотиазепин, празепам, адиназолам, гидазепам, квазепам, галазепам и многие другие;

3. ***производные триметоксибензойной кислоты*** – триоксазин;

4. ***производные азапирона*** – буспирон;

5. производные различной химической структуры – амизил, каптодиам, этифоксин, метилпентинол, гидроксизин, оксилидин, глютетимид, мебикар, мексидол, зуриклон, пагоклон, эпалон, альпидем и другие.

Все бензодиазепиновые производные в той или иной степени обладают анксиолитическим, седативным, гипнотическим, антиконвульсивным и миорелаксирующим эффектами.

Ядро этой классификации составляют ***бензодиазепины***, спектр клинической активности которых весьма широк - от снотворных препаратов (нитразепам, эстазолам и др.) до средств с отчетливой тимоаналептической (альпразолам) и противосудорожной (клоназепам) активностью. Как анксиолитики бензодиазепины являются наиболее действенными и безопасными средствами. В настоящее время применяется более 50 транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Все они имеют достаточна близкую химическую структуру, однако могут существенно различаться между собой по отдельным параметрам фармакологической и клинической активности. Тем не менее, все бензодиазепиновые производные в той или иной степени обладают анксиолитическим, седативным, гипнотическим, антиконвульсивным и миорелаксирующим эффектами.

В последние годы существенный вклад в понимание различий спектров клинической активности транквилизаторов внесли фармакокинетические исследования. Прежде всего это касается быстроты развития эффекта и его длительности.

До 70-х годов механизм действия бензодиазепинов был неизвестен, поскольку выяснилось, что на моноаминовые нейромедиаторные системы они оказывают незначительное влияние. В настоящее время установлено, что бензодиазепины обладают ГАМК-ергическим действием, т. е. стимулируют выработку наиболее распространенного в ЦНС тормозного нейромедиатора и облегчают ГАМК-ергическую нейропередачу как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровнях. В 1977 году A. Squires и P. Baastrup обнаружили в различных частях мозга у животных и человека специфические бензодиазепиновые рецепторы. Хотя физиологического вещества, связывающегося с этими рецепторами не найдено, считается, что бензодиазепины, блокируя их, существенно увеличивают проницаемость хлоридных каналов клеточной мембраны, усиливая тем самым активность ГАМК-ергических синапсов. Большое количество бензодиозепиновых рецепторов находится в спинном мозге, с

чем связывают миорелаксирующее действие, в стволе и коре головного мозга (противосудорожное действие), мозжечке (атаксические нарушения) и лимбической системе (анкскиолитический эффект).

Механизм действия нового транквилизатора буспирона (буспор), по-видимому, связан с блокадой пресинаптических C_1 - серотонинергических рецепторов, поэтому он не обладает миорелаксирующими или седативными свойствами и редко вызывает зависимость. Однако, в отличие от бензодиазепинов эффект буспироно развивается постепенно, как правило, через 2 недели лечения. Поэтому он более показан при хронических тревожно-фобических расстройствах.

В последние годы существенный вклад в понимание различий спектров клинической активности транквилизаторов внесли ***фармакокинетические исследования.*** Прежде всего это касается быстроты развития эффекта и его длительности. В частности, оказалось, что диазепам и хлордиазепоксид значительно лучше всасываются и проникают в мозг при приеме внутрь, чем при внутримышечном введении, что важно для быстрого контроля острой тревоги. Внутривенное введение диазепама является одним из наиболее эффективных методов купирования судорожного синдрома. Среди других препаратов быстрее всасывается клоразепат (транксен), а наиболее медленно - празепам и оксазепам.

Пик концентрации в крови при пероральном приеме варьирует у отдельных препаратов и достигается в среднем за 1-4 часа (см. табл. 7.1), что также имеет важное клиническое значение. Например, для быстрого достижения анксиолитического эффекта лучше применять диазепам или клоразепат, а не хлордиазепоксид или оксазепам.

Еще большее клиническое значение имеет период полувыведения препарата (см. табл. 7.1), в соответствии с которым все бензодиазепиновые производные можно разбить на 3 категории:

1. длительного действия (период полужизни составляет более 20 часов) - хлордиазепоксид, диазепам, клоразепат, празепам и медазепам;

2. короткого действия (период полужизни - менее 5 часов) - триазолам;

3. средней длительности действия (период полужизни - от 5 до 20 часов) - лоразепам, бромазепам, оксазепам, альпразолам и др.

Увеличение длительности элиминации у многих препаратов связано с большим периодом полувыведения их активных метаболитов (см. табл. 7.1), что может вызвать явления кумуляции. К ним, например, относятся диазепам, клоразепат, празепам, галазепам, деметилированный метаболит (диметилдиазепам) которых выводится за 50-100 часов. Некоторые бензодиазепины (оксазепам, лоразепам, темазепам, бромазепам) не образуют активных метаболитов, они сразу связываются с глюкуроновой кислотой, ацетилируются или сульфатируются и быстрее выводятся из организма. Метаболический путь этих препаратов

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕКОТОРЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ И СНОТВОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Таблица 7.1.

ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ	Пик концентрации в крови при приеме внутрь (часы)	Наличие активных метаболитов	Усредненный период полужизни препарата с учетом его метаболитов (часы)
АЛЬПИДЕМ	АНАКСИЛ	1-3	+	18
АЛЬПРАЗОЛАМ	КСАНАКС, КАССАДАН, НЕУРОЛ, АЛЬЗОЛАМ, ХЕЛИКС, ТАФИЛ	1-2	+	15
БРОМАЗЕПАМ	ЛЕКСИЛИУМ, ЛЕКСОМИЛ, ЛЕКСОТАН, НОРМОК	1-4	-	12
БРОТИЗОЛАМ *	ЛЕНДОРМИН	1	+	5
БУСПИРОН	БУСПАР	1-2	+	6
ГАЛАЗЕПАМ	ПАКСИПАМ	1-3	+	60
ДИАЗЕПАМ	ВАЛИУМ, РЕЛАНИУМ, СЕДУКСЕН, СИБАЗОН, АПАУРИН, ФАУСТАН	1-2	+	30
ЗОЛПИДЕМ *	ИВАДАЛ, СТИЛНОКС, АМБИЭН	2	-	2
ЗОПИКЛОН *	ИМОВАН	1.5-2	-	5
КВАЗЕПАМ *	ДОРАЛ	1.5	+	50
КЕТАЗОЛАМ	КОНТАМЕКС, СОЛАТРАН, АНКСОН	3	+	70
КЛОБАЗАМ	УРБАНИЛ, ФРИЗИУМ	2	+	20
КЛОНАЗЕПАМ **	АНТЕЛЕПСИН, РИВОТРИЛ, КЛОНОПИН	1-4	-	34
КЛОРАЗЕПАТ	ТРАНКСЕН, ТРАНЕКС	1	+	40
КЛОТИАЗЕПИН	ВЕРАТРАН	1	+	4
ЛОПРАЗОЛАМ *	ХАВЛАН, ДОРМОНОКТ	1-2	-	6
ЛОРАЗЕПАМ	ТЕМЕСТА, МЕРЛИТ, АТИВАН	1-2	-	15
ЛОРАЗЕПАТ	ВИКТАН	2	+	70
ЛОРМЕТАЗЕПАМ *	НОКТАМИД, ЛОРАМЕД	1-2	-	10
МЕДАЗЕПАМ	МЕЗАПАМ, РУДОТЕЛЬ, НОБРИУМ, НОБРИТЕМ	1-2	+	70
МЕПРОБАМАТ	МЕПРОТАН, АНДАКСИН, ЭКВАНИЛ	1-2	-	10
МИДАЗОЛАМ *	ДОРМИКУМ	1	+	2.5
НИТРАЗЕПАМ *	ЭУНОКТИН, РАДЕДОРМ, МОГАДОН	2	-	28
ОКСАЗЕПАМ	СЕРЕСТА, НОЗЕПАМ, ТАЗЕПАМ, СЕРАКС	2-3	-	10
ПРАЗЕПАМ	ЦЕНТРАКС, ДЕМЕТРИН, ЛИЗАНКСИЯ	4-6	+	70
ТЕМАЗЕПАМ *	РЕСТОРИЛ, СИГНОПАМ, НОРМИЗОН	1-3	-	8
ТОФИЗЕПАМ	ГРАНДАКСИН, СЕРИЕЛЬ	2	-	8
ТРИАЗОЛАМ *	ХАЛЦИОН	1.5	-	2.5
ФЛУНИТРАЗЕПАМ *	РОГИПНОЛ	2	+	19
ФЛУРАЗЕПАМ *	ДАЛМАН, ДАЛМАДОРМ	0.5-1	+	80
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД	ХЛОЗЕПИД, ЭЛЕНИУМ, ЛИБРИУМ, НЕПОТОН, РАДЕПУР	2-4	+	20
ЭСТАЗОЛАМ *	НУКТОЛОН, ПРОСОМ	2	+	17

Примечание

* снотворные препараты

** противосудорожный препарат

значительно короче и они не оказывают чрезмерной нагрузки печень и, как следствие, значительно легче переносятся больными, даже в случае снижения функциональной печеночной активности (например, при алкоголизме или у лиц пожилого возраста) или при конкурентном взаимодействии с другими медикаментами.

Скорость элиминации бензодиазепинов зависит также от их липофильности (растворимости в жирах). Более липофильные препараты, прежде всего диазепам, быстрее проникают через гемато-энцефалический барьер и, следовательно, их непосредственное психотропное действие наступает скорее. Оно, однако, быстрее и истощается, т.к. происходит перераспределение препарата в периферические жировые ткани. Препараты с низкой липофильностью, такие как лоразепам и оксазепам, действуют медленнее, но более длительно, т.к. концентрация в мозге поддерживается дольше.

Все эти фармакокинетические параметры оказывают большое влияние на выбор необходимого препарата и режим его применения, в том числе частоту и путь введения. Вместе с тем, прямой корреляции между содержанием транквилизатора в плазме крови и клиническим эффектом обнаружено не было.

I

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПРОГНОЗ

По клинико-фармакологическим свойствам принято выделять 6 основных параметров действия транквилизаторов, в той или иной степени свойственных всем препаратам:

1. ***транквилизирующий или анксиолитический*** (успокаивающий, снимающий тревогу, страх, эмоциональную напряженность);

2. ***седативный*** (вызывающий психомоторную заторможенность, дневную сонливость, снижение концентрации внимания, уменьшение быстроты реакции, потенцирование действия алкоголя и других деприміирующих ЦНС средств);

3. ***миорелаксирующий*** (в клинических условиях часто проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости);

4. ***противосудорожный или антиконвульсивный*** (подавляющий пароксизмальные, эпилептические проявления; в эксперименте у животных свойственен всем препаратам, у человека - для купирования судорожного синдрома применяются внутривенные вливания диазепама и для лечения различных форм эпилепсии - клоназепам);

5. ***снотворный или гипнотический*** (вызывающий сон, в зависимости от применяемой дозы свойственен всем бензодиазепинам, но особенно препаратам с коротким периодом полужизни);

6. ***вегетостабилизирующий*** (регулирующий деятельность вегетативной нервной системы, обнаруживается при купировании нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов).

Помимо этого, некоторые исследователи у ряда транквилизаторов выделяют

7. ***психостимулирующий*** (триоксазин, медазепам, клоразепат, оксазепам, тофизепам, клобазам и другие так называемые "дневные" транквилизаторы) и даже ***тимоаналептический*** (альпразолам, адиназолам) компоненты действия.

страхи, тревога ожидания и т. д.). Такая тревога часто наблюдается при различных невротических, неврозоподобных и психосоматических расстройствах.

Клинические проявления патологической тревоги в виде эмоциональной напряженности, раздражительности, боязливости, немотивированного страха, ощущения угрозы, ожидания плохого, психомоторной ажитации, бессонницы и соматовегетативной симптоматики (сердцебиение, тахикардия, чувство нехватки воздуха, потливость, тремор и т.д.) наиболее часто встречаются у больных с ***паническим расстройством***, включая агорафобию, а также при других фобиях с избеганием неприятных ситуаций, при ***генерализованной тревоге*** (длительная, практически неослабляющаяся безотчетная тревога, сопровождающаяся мышечным напряжением, повышенной активностью симпатической нервной системы, боязливостью и постоянной настороженностью), ***неврозе ожидания*** (ожидание неприятных событий), ***посттравматических стрессовых*** (невротических) ***реакциях***, ипохондрических и психосоматических состояниях.

Успех терапии транквилизаторами во многом зависит от правильной диагностики этих состояний, которые надо тщательно дифференцировать от неврозоподобного дебюта шизофрении, обсессивно-фобического невроза, истерической (конверсионной) симптоматики и эндогенных депрессий, включая их маскированные формы. Применение большинства транквилизаторов в этих случаях является малоэффективным. Необходимо также обращать внимание на особенности личности больного. Психосенситивные черты ухудшают прогноз терапии транквилизаторами; черты агрессивности у возбудимых личностей, напротив, могут значительно смягчаться (Rickels K. с соавт., 1978). Кроме того, предикторами положительного действия транквилизаторов являются острота развития тревоги, отсутствие лекарственной терапии или хороший эффект бензодиазепинов в предшествующих обострениях, более высокий уровень образования, положительный настрой на лечение медикаментами и доверие к врачу. Взаимодействие с врачом, установление хорошего контакта часто является решающим условием эффективности анксиолитической терапии.

Основным критерием для принятия решения о применении анксиолитиков должна служить степень выраженности тревожного аффекта и утрата больным способности преодолевать свое состояние и стоящие перед ним проблемы (реакция отказа от борьбы).

Поскольку большинство тревожных пограничных состояний часто купируются спонтанно и хорошо реагируют на психотерапевтические методы коррекции, перед врачом всегда стоит проблема выбора и тщательного взвешивания положительных и отрицательных сторон назначения транквилизаторов. Речь идет прежде всего об оценке риска развития ***лекарственной зависимости***. Основным критерием для принятия решения о применении анксиолитиков должна служить степень выраженности тревожного аффекта и утрата больным способности преодолевать свое состояние и стоящие перед ним проблемы (реакция отказа от борьбы). Обычно транквилизаторы назначаются на 1-2 недели для снятия наиболее острой симптоматики и до возобновления контроля личности за своим состоянием и внешней ситуацией. Важнейшее значение на этой стадии лечения имеет проведение психотерапии. До начала лечения больного предупреждают, что транквилизаторы будут применяться в виде курса, строго ограниченного по времени.

Более сложная ситуация возникает при лечении протрагированных, хронических или рецидивирующих состояний

тревоги, что требует длительного применения транквилизаторов, вследствие чего риск развития лекарственной зависимости резко возрастает. В этих случаях нужно руководствоваться здравым смыслом, т. е. балансированием между тяжестью состояния и степенью эффективности терапии, а также этическими нормами. При любой возможности следует снижать дозу препарата и делать перерывы в лечении. В среднем курс терапии не должен превышать 2-4 месяца, после чего препарат постепенно (в течение 2-3 недель) отменяют. Хорошие результаты достигаются при применении длительно действующих транквилизаторов типа клоразепата (транксен) или диазепама (см. табл. 7.1), а также нового препарата - буспирона (буспар). Последний, по данным литературы, не вызывает токсикоманической зависимости и синдрома "отмены" после резкого прекращения лечения. При

УРОВЕНЬ ДОЗ ОСНОВНЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ И ЛЕГКИХ СОСТОЯНИЙ ТРЕВОГИ

Таблица 7.2

ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА	СУТОЧНАЯ ДОЗА (в мг) ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ	
	ЛЕГКАЯ ТРЕВОГА (длительная терапия)	ВЫРАЖЕННАЯ ТРЕВОГА (максимальные дозы)
АЛЬПИДЕМ	50~300	300~600
АЛЬПРАЗОЛАМ	1~4	4~10*
БРОМАЗЕПАМ	3~12	12~36
БУСПИРОН	10~30	30~60
ГАЛАЗЕПАМ	60~100	100~160
ГИДАЗЕПАМ	60~120	120~500
ГИДРОКСИЗИН	50~100	100~400
ДИАЗЕПАМ	5~20	20~60
КЛОБАЗАМ	10~20	20~80
КЛОНАЗЕПАМ	1~5	5~16*
КЛОРАЗЕПАТ	15~30	30~60
ЛОРАЗЕПАМ	1~4	4~10
МЕБИКАР	1000~1500	1500~3000
МЕДАЗЕПАМ	10'20	20~60
МЕПРОБАМАТ	200~600	600~3000
ОКСАЗЕПАМ	30~90	90~180
ОКСИЛИДИН	200~300	300~500
ПРАЗЕПАМ	10~30	30~60
ТОФИЗЕПАМ	50~150	150~300
ТРИОКСАЗИН	600~1200	1200~3000
ФЕНАЗЕПАМ	0,5~3	3~10
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД	20~40	40~100

Примечание

* дозы, используемые при купировании панических аток

рецидивирующей тревоге лучший эффект оказывают препараты с меньшей длительностью действия (оксазепам, феназепам). Соматовегетативную тревожную симптоматику (особенно сердцебиения) можно быстро редуцировать применением бета-блокаторов (анаприлин, обзидан и др.).

При подборе адекватной дозы транквилизатора необходимо руководствоваться правилом минимальной достаточности, т. е. подобрать такую дозу, чтобы обеспечить нормальный режим функционирования больного (контроль тревоги при минимуме побочных эффектов).

При подборе адекватной дозы транквилизатора необходимо руководствоваться правилом минимальной достаточности, т. е. подобрать такую дозу, чтобы обеспечить нормальный режим функционирования больного (контроль тревоги при минимуме побочных эффектов).

Средние дозы основных транквилизаторов для купирования состояний острой тревоги и при проведении длительной терапии приведены в табл. 7.2. Частоту приема препарата определяют исходя из периода его полувыведения из организма (см. табл. 7.1). Прекращение терапии (особенно длительно действующих транквилизаторов) следует проводить постепенно с целью предотвращения развития синдрома "отмены".

Лечение и профилактика панического расстройства требует более дифференцированного подхода.

Лечение и профилактика панических атак требует более дифференцированного подхода. Под ***паническим расстройством*** в современной литературе понимают периодическое пароксизмальное возникновение тревоги, страха или чувство дискомфорта в определенных ситуациях, сопровождающихся симптоматикой диэнцефального криза (ощущение нехватки воздуха, головокружения, обморочные состояния, сердцебиение, тахикардия, давление в груди, тремор, потливость, резкое потоотделение, тошнота, неприятные ощущения в животе, парестезии, внезапные ощущения жара и холода и др.). Реже наблюдаются явления дереализации и деперсонализации, страх смерти, безумия или потери контроля над собой. Часто панические атаки сочетаются с симптомами агорафобии - страхом попасть в место или ситуацию, из которых будет сложно (или стыдно) выбраться, и не будет возможности оказать быструю помощь в случае развития вышеперечисленных симптомов. Такие больные стараются избегать выходить из дома одни, находиться в замкнутом пространстве, в транспорте и т.д. Острые проявления панического расстройства обычно легко купируются парентеральным (лучше внутривенным) введением барбитуратов или диазепама. Однако, прием транквилизаторов у большинства больных не предотвращает развития новых приступов, а лишь смягчает их выраженность и убирает тревожный фон. Лучший эффект оказывает применение трициклических андидепрессантов (имипрамин), серотонинергических антидепрессонтов (флуоксетин, пароксетин, сертралин) или ингибиторов МАО, но их действие развивается не раньше, чем через 1-3 месяца лечения, а до этого тревога может даже несколько усилиться. Кроме того, антидепрессанты более эффективны при реакциях избегания в рамках паники, чем при фобиях. Чтобы уменьшить тревогу ожидания, многим больным все равно приходится присоединять анксиолитики.

В последние годы значительные успехи в лечении панических реакций были достигнуты с помощью применения новых мощных транквилизаторов: альпразолама (ксанакс), адиназолама (дерацин) и клоназепама (ривотрил, антелепсин).

В последние годы значительные успехи в лечении панических атак были достигнуты с помощью применения новых мощных транквилизаторов: альпразолама (ксанакс), адиназолама (дерацин) и клоназепама (ривотрил, антелепсин). При этом рекомендуемые дозы выше, чем при лечении других тревожных состояний (Charney D.S. с соавт., 1986; Tesar G.E. с соавт., 1987 и др.) (см. табл. 7.2).

Имеются данные, что некоторые, наиболее мощные транквилизаторы (диазепам, лоразепам, феназепам, клоназепам) способны купировать ***психотическую тревогу*** (Jimerson D.C. с соавт., 1982; А.И. Нисс, П.В. Рывкин, 1988 и др.).

Нередко в сочетании с нейролептиками и солями лития их используют при купировании тяжелого психомоторного возбуждения у маниакальных и психотических больных.

Особое значение применение транквилизаторов приобретает при ***явлениях нейролептической интолерантности***, которая достаточно часто встречается у больных шизофренией с признаками органической недостаточности ЦНС.

Особое значение применение транквилизаторов приобретает при явлениях нейролептической интолерантности, которая достаточно часто встречается у больных шизофренией с признаками органической недостаточности ЦНС

Помимо тревожных состояний, другим, наиболее частым показанием к применению транквилизаторов бензодиазепинового ряда являются ***нарушения сна***. В этих случаях выбирают быстродействующие и коротко живущие препараты (см. табл. 7.1), с тем, чтобы предотвратить дневную сонливость (триазолам, флунитразепам, темазепам и др.). При сочетании бессонницы с тревогой желательно разовое (перед сном) применение более длительно действующих препаратов (диазепам, клоразепат). Более детально вопросы применения транквилизаторов для лечения расстройств сна освещены в главе 8.

Транквилизаторы с успехом применяются также для ***купирования явлений абстиненции и делириозных нарушений*** при хроническом алкоголизме и наркоманиях. В этих целях обычно применяют хлордиазепоксид, феназепам или диазепам. Дозы и способ введения зависят от тяжести состояния.

Другие фармакологические свойства бензодиазепинов используются при лечении больных эпилепсией (клоназепам, диазепам); в анестезиологической практике - в качестве премедикации при проведении эндоскопических исследований или оперативных вмешательств; при некоторых неврологических расстройствах, протекающих с повышением мышечного тонуса (миорелаксирующее действие), включая резистентную к корректорам экстрапирамидную неврологическую симптоматику (акатизия, дистония, мышечная ригидность). Нередко эти препараты применяют также в качестве вегетостабилизаторов при вегето-сосудистых дистониях и диэнцефально-кризовой симптоматике (диазепам, тофизепам).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

В отличие от нейролептиков и антидепрессантов, транквилизаторы не вызывают выраженных побочных эффектов и хорошо переносятся больными.

В отличие от нейролептиков и антидепрессантов, транквилизаторы не вызывают выраженных побочных эффектов и хорошо переносятся больными. Более того, у многих соматически ослабленных больных вегетостабилизирующий эффект бензодиазепинов оказывает дополнительное благоприятное влияние.

Тем не менее, длительно действующие бензодиазепины могут вызывать дневную сонливость, слабость и другие ***явления гиперседации***. Длительный период полувыведения метаболитов у ряда препаратов (см. табл. 7.1) способствует развитию явлений кумуляции, которая может выражаться в ослаблении концентрации внимания, трудностях при запоминании новой информации, забывчивости, пониженном уровне бодрствования и даже спутанности сознания. Объективные нейропсихологические тесты у здоровых добровольцев показывают, что даже небольшие дозы бензодиазепинов вызывают легкие нарушения некоторых интеллектуальных функций и психомоторных навыков - так называемый феномен ***"поведенческой токсичности"*** (Lader M., Herrington R., 1990). Выраженность этих явлений уменьшается по мере адаптации к препарату. Поэтому при приеме транквилизаторов не рекомендуется водить машину и работать с другими сложными механизмами, требующими предельного сосредоточения внимания. Особенно часто эти явления наблюдаются при употреблении во время лечения даже небольших доз алкоголя.

У некоторых больных применение транквилизаторов может вызвать так называемые ***"парадоксальные" реакции*** - усиление ажитации и агрессивных тенденций, нарушения сна. Как правило, они возникают в первую неделю лечения у больных, злоупотребляющих алкоголем и ранее склонных к потере контроля над собой. Эта симптоматика обычно проходит спонтанно или при снижении дозы препарата (Dietch J.T., Jennings R.K., 1988).

Внутривенное введение диазепама больным с хроническим бронхитом или эмфиземой легких снижает чувствительность дыхательного центра к содержанию углекислого газа в крови, что может существенно осложнить ситуацию. В этих случаях лучше использовать парентеральное применение лоразепама.

При использовании короткодействующих бензодиазепинов - гипнотиков на пике концентрации в крови могут наблюдаться кратковременные периоды антероградной амнезии.

Более редко встречаются другие побочные эффекты: мышечная гипотония, атаксия, дизартрия, повышение веса тела, кожные высыпания, недержание мочи и кала, нарушение половой функции, включая дисменорею, и в единичных случаях агранулоцитоз.

Спектр побочных явлений других транквилизаторов может несколько отличаться от бензодиазепиновых производных, хотя большинство из них, особенно в начале применения, дают излишнюю седацию и вызывают явления "поведенческой токсичности". Практически не обладает этими свойствами новый препарат буспирон. Однако, при его применении относительно часто наблюдаются головная боль, головокружение и тошнота.

Бензодиазепиновые производные не рекомендуется применять в первые три месяца беременности, поскольку это может нарушить правильное развитие плода ("бензодиазепиновые дети" - Laegreid L. с соавт., 1987). Транквилизаторы свободно проникают через плацентарный барьер и могут угнетать дыхательную деятельность ребенка, а после родов вызывать симптомы отмены. Кроме того, они в достаточном для развития явлений гиперседации количестве присутствуют в молоке матери.

Наиболее неприятной отрицательной стороной длительного применения транквилизаторов является развитие психической и физической зависимости вплоть до формирования истинной токсикомании

Риск появления зависимости возрастает у лиц, склонных к злоупотреблению алкоголем, при самопроизвольном повышении дозировок и особенно при непрерывном применении препаратов более двух месяцев

Наиболее неприятной отрицательной стороной длительного применения транквилизаторов является развитие ***психической и физической зависимости*** вплоть до формирования истинной токсикомании. По сравнению с барбитуратами и алкоголем у транквилизаторов эта способность выражена значительно меньше. Чаще других препаратов зависимость дают мепробамат, хлордиазепоксид, клоразепат и диазепам. Риск появления зависимости возрастает у лиц, склонных к злоупотреблению алкоголем, при самопроизвольном повышении дозировок и особенно при непрерывном применении препаратов более двух месяцев. Резкая отмена терапии ведет к развитию абстинентной симптоматики (тревога, тремор, бессонница, возбуждение, головная боль, потеря аппетита, тошнота, гипергидроз, кошмарные сновидения, колебания сосудистого тонуса, сердцебиение, мышечные подергивания, делириозная симптоматика, судорожный синдром и др.). Эти явления следует дифференцировать с рецидивом невротической тревоги.

При применении длительно действующих бензодиазепинов синдром "отмены" может появиться через 7-10 дней после прекращения терапии. Чтобы избежать этих явлений, отмену терапии, особенно при уже сформированной зависимости, нужно проводить крайне постепенно (в течение 2-6 недель) и быстрее подключать психотерапевтические и социальные меры коррекции. Вегетативную симптоматику абстинентного синдрома можно значительно облегчить присоединением бета-блокаторов (анаприлин и др.) или карбамазепина (финлепсин, тегретол).

В связи с массовым распространением транквилизаторов достаточно часто врач сталкивается с проблемой ***передозировки***. Однако, смертельные исходы отмечались

редко. Обычно у больных, не страдающих тяжелыми соматическими расстройствами, появляется резкая заторможенность, вплоть до ступора, и они засыпают глубоким сном, который может продолжаться до двух суток. В отдельных случаях наблюдаются дизартрия, ригидность или клонические подергивания конечностей. Поэтому в сравнении с другими психотропными средствами передозировка бензодиазепинов (например, с суицидальной целью) значительно менее опасна для жизни.

Основными противопоказаниями к применению транквилизаторов являются миастения, порфирия, декомпенсированная легочная недостаточность, повышенная чувствительность к бензодиазепинам, злоупотребление алкоголем или лекарственными препаратами.

Основными ***противопоказаниями*** к применению транквилизаторов являются миастения, порфирия, декомпенсированная легочная недостаточность, повышенная чувствительность к бензодиазепинам, злоупотребление алкоголем или лекарственными препаратами.

Транквилизаторы можно свободно сочетать с другими психотропными средствами. Они потенцируют седативное и анксиолитическое действие нейролептиков, что позволяет снизить их дозу. По сравнению с барбитуратами бензодиазепиновые производные мало влияют на индукцию печеночных ферментов. Они могут понижать содержание барбитуратов в крови. В отличие от них уровень фенитоина (дифенин) в плазме крови может наоборот повышаться. ***Лекарственные взаимодействия*** транквилизаторов разных химических групп с другими медикаментами представлены в таблице 9.2.

Так, например, циметидин вследствие конкурентной блокады ферментов печени иногда усиливает седативный эффект диазепама. Транквилизаторы заметно снижают толерантность организма к алкоголю, что может привести в явлениям интоксикации при употреблении умеренной дозы алкоголя. Эуфиллин, теофиллин и кофеин уменьшают эффективность диазепама, лоразепама и других бензодиазепиновых производных. Соли вальпроевой кислоты примерно в два раза увеличивают содержание свободной фракции диазепама в крови, усиливая его клинические эффекты. Рифампицин увеличивает, а изониазид снижает клиренс диазепама и других бензодиазепинов. Дисульфирам (тетурам) нарушает метаболизм диазепама, хлордиазепоксида и других бензодиозепинов, разрушающихся через процессы деметилирования и гидроксилирования, но не меняет метаболизм лоразепама и оксазепама. Циметидин (тагамет) нарушает метаболизм хлордиазепоксида, диазепама, нитразепама, альпразолама и триазолама, но не вмешивается в метоболизм оксазепама, лоразепама и темазепама. Гепарин может увеличивать свободную фракцию в крови диазепама, хлордиазепаксида и оксазепама. Применение оральных контрацептивов обычно снижает клиренс диазепама, хлордиазепоксида и альпразолама. Последний может также увеличивать содержание в плазме крови имипрамина. Пропранолол (анаприлин) и другие бета-блокаторы способны понижать клиренс диазепама и флуразепама, но не меняют метаболизм альпразолама и лоразепама. Глюкагон и другие гипергликемические средства снижают содержание в плазме крови всех бензодиазепинов, за исключением хлордиазепоксида.

В целом, транквилизаторы, являясь средствами с широким терапевтическим индексом, редко вызывают побочные эффекты и лекарственные взаимодействия.

Глава 8

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА (гипнотики)

Сон и его нарушения

Классификация
и фармакокинетика снотворных средств

Практические рекомендации
по лечению нарушений сна

СОН И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Гипнотики (снотворные) - лекарственные средства, вызывающие сон или облегчающие его наступление. Поскольку речь идет о чисто симптоматическом действии, тесно связанным с седативными свойствами препаратов из различных классов психотропных средств, выделение снотворных препаратов в отдельную группу носит условный характер.

Гипнотики (снотворные) - лекарственные средства, вызывающие сон или облегчающие его наступление. Поскольку речь идет о чисто симптоматическом действии, тесно связанным с седативными свойствами препаратов из различных классов психотропных средств, выделение снотворных препаратов в отдельную группу носит условный характер. Вместе с тем, их распространение в повседневной жизни имеет такой же массовый характер, как и анксиолитиков.

Треть нашей жизни занимает сон. Сон - периодическое и необходимое для поддержания жизнедеятельности организма состояние, характеризующееся снижением уровня бодрствования и прекращением или значительным ослаблением связей с окружающим миром. Электроэнцефалографические исследования (ЭЭГ), регистрация мышечного тонуса (ЭМГ), движения глазных яблок (ЭОГ) и некоторых других физиологических функций (ЭКГ, дыхательный ритм, двигательная активность) позволили выделить две основных фазы сна:

1. ***Медленный сон*** - разделяется на различные стадии и характеризуется замедлением или увеличением мощности электрических волн, а также уменьшением активности других физиологических функций (см. рис. 8.1):

1 стадия - низкоамплитудная дисинхронизированная активность и регулярные волны частотой 4-6 Гц;

2 стадия - нерегулярная высокочастотная (13-15 Гц) активность ("сонные веретена") и короткие высокоамплитудные разряды (К-комплексы);

3 стадия - нерегулярная высокоамплитудная и низкочастотная (0,5-2 Гц) активность (дельта-волны);

4 стадия - дельтоволновая активность доминирует.

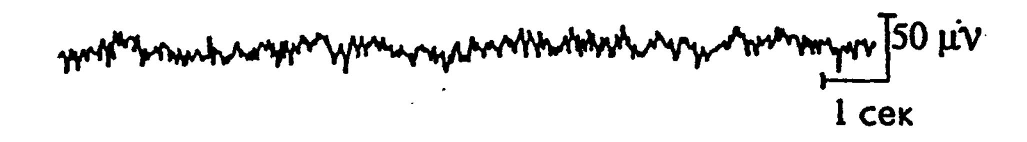
Первая и вторая стадии характеризуют период засыпания, а третья и четвертая стадии - собственно медленноволновой сон.

2. ***Быстрый сон или парадоксальная фаза сна*** (5 стадия) характеризуется десинхронизированным, регулярным, низкоамплитудным и высокочастотным ритмом с пилообразными

СТАДИИ СНА ЧЕЛОВЕКА
(Hauri P., 1977)

Рисунок 8.1

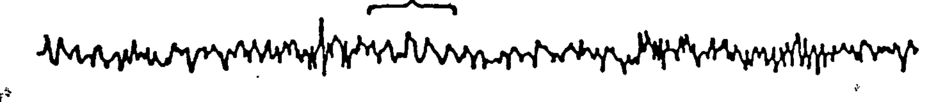
БОДРСТВОВАНИЕ
НИЗКОАМПЛИТУДНЫЙ
ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ,
РЕГУЛЯРНЫЙ РИТМ



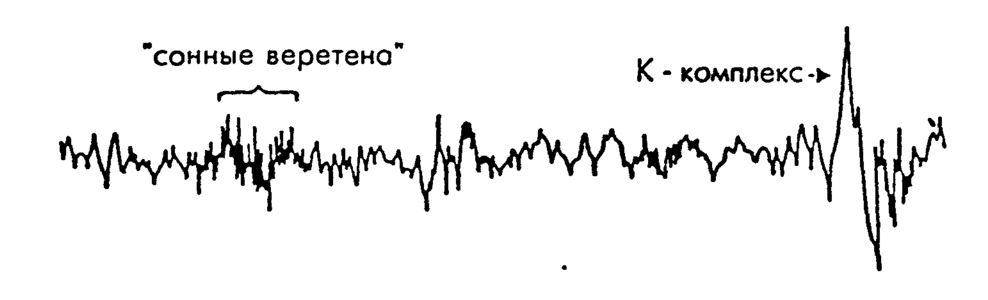
СОНЛИВОСТЬ
α - ВОЛНЫ (8-12 ГЦ)

тета волны

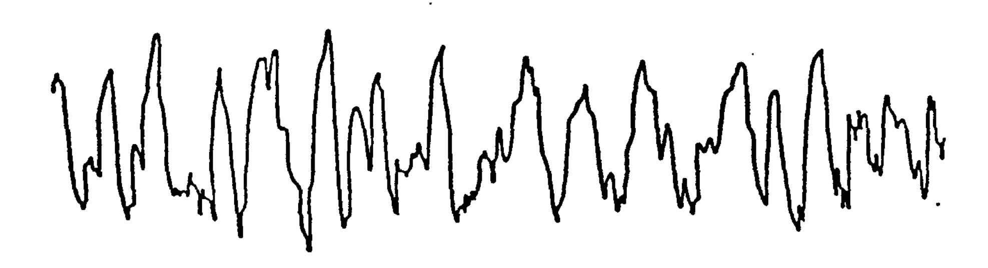
1 СТАДИЯ
θ - ВОЛНЫ (3-7 ГЦ)



2 СТАДИЯ
НЕРЕГУЛЯРНАЯ
ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ
АКТИВНОСТЬ (12-14 ГЦ)



3 И 4 СТАДИИ
МЕДЛЕННОВОЛНОВЫЙ СОН
δ - ВОЛНЫ (0,5-2 ГЦ)



БЫСТРЫЙ СОН
(ПАРАДОКСАЛЬНАЯ СТАДИЯ СНА)
РЕГУЛЯРНЫЙ
НИЗКОАМПЛИТУДНЫЙ
И ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ РИТМЫ
С ПИЛООБРАЗНЫМИ ВОЛНАМИ

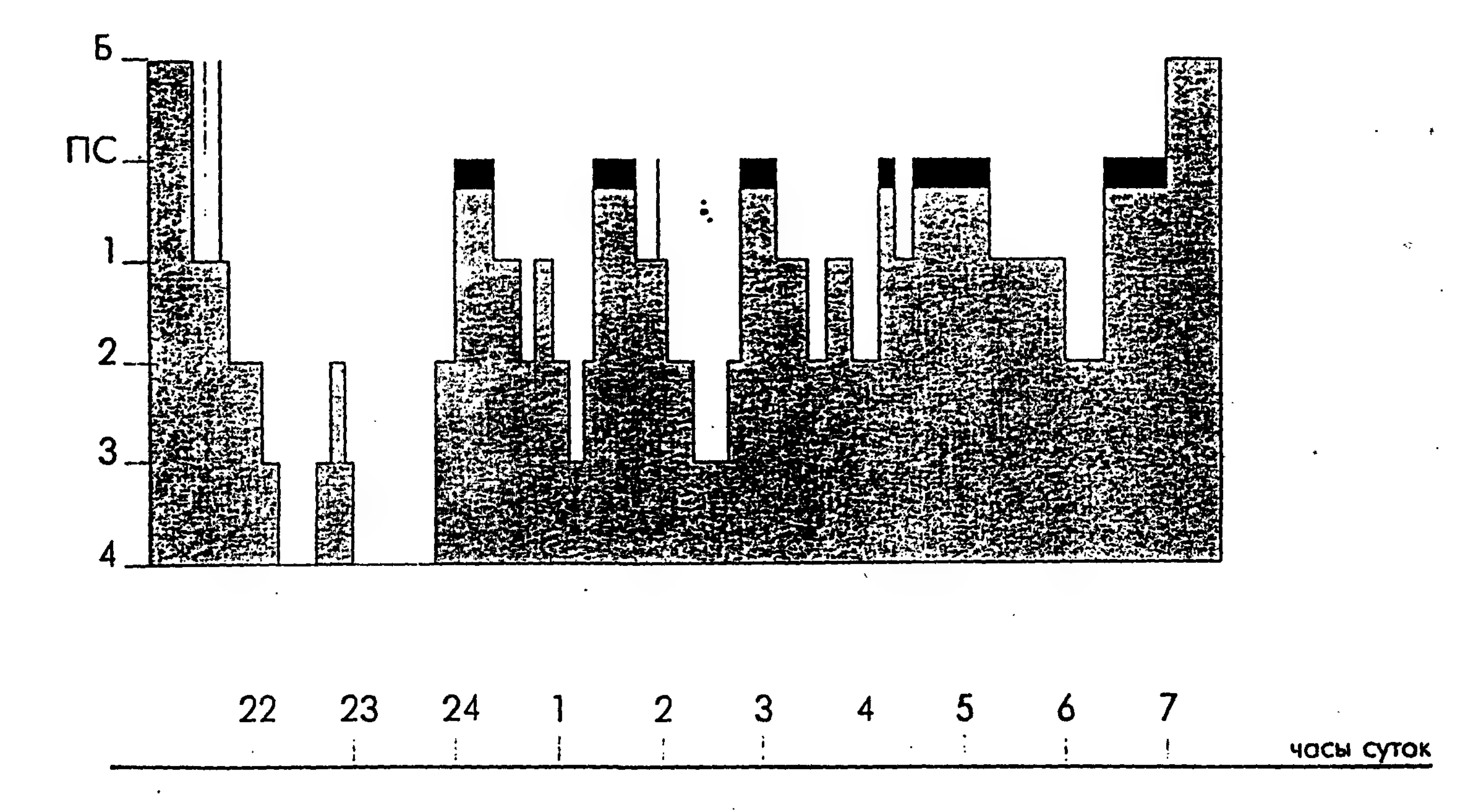
пилообразные волны

волнами (см. рис. 8.1) и сопровождается периодами быстрых движений глазных яблок (поэтому его еще называют REM*-сном) и полным расслаблением мускулатуры при некоторой активации вегетативной нервной системы (тахикардия, повышение потоотделения, эрекция полового члена и др.). При пробуждении в этот период человек обычно сообщает об имевших место сновидениях.

Чередование медленно- и быстроволнового сна у здорового человека жестко запрограммировано (см. рис. 8.2). Медленноволновый сон, проходя последовательные стадии, в норме развивается через 30-60 минут после отхода ко сну. Примерно через 90 минут наступает первая парадоксальная фаза. В течение ночи обычно наблюдается от 4 до 6 таких периодов. Парадоксальные фазы длятся от 5 до 30 минут, и их длительность возрастает к концу ночи; медленноволновый сон, напротив, преобладает в первую половину сна.

ГИПНОГРАММА ЗДОРОВОГО ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

Рисунок 8.2



Примечание. *) REM – rapid eye moovment (англ.)

Сон представляет собой сложный нейрофизиологический феномен, в реализации которого задействовано большинство морфологических и нейромедиаторных структур мозга

Сон представляет собой сложный нейрофизиологический феномен, в реализации которого задействовано большинство морфологических и нейромедиаторных структур мозга.

Важнейшее значение в генерации парадоксальной фазы сна имеет активация ретикулярной формации мозга и ГАМК-ергических механизмов. Серотонинергические клетки, расположенные в дорзальном ядре шва мозга, напротив, в этот момент снижают свою активность. Кроме того, цикл сон-бодрствование регулируется взаимодействием восходящих влияний адренергических и серотонинергических нейронов, а также активностью холинергической системы мозга (атропин препятствует развитию парадоксальной фазы). Считается, что быстроволновый сон отражает процессы созревания мозга в период онтогенеза и играет важную роль в механизмах памяти.

В норме около половины времени сна составляют 1 и 2 стадии, а по 25% приходится на медленноволновый сон и парадоксальную фазу. С возрастом количество медленноволнового сна уменьшается, снижается общее время сна, чаще отмечаются ночные пробуждения.

Соотношение и распределение основных фаз сна достаточна специфически нарушается при различных заболеваниях. Так, при невротической бессоннице существенно уменьшается количество медленноволнового сна (3 и 4 стадии), при эндогенной депрессии латентный период парадоксальной фазы сна укорочен и бо́льшее количество быстроволнового сна приходится на первую половину ночи.

Все снотворные средства укорачивают время засыпания (латентный период сна) и удлиняют продолжительность сна, но по-разному влияют на соотношение парадоксального и медленноволнового сна. Препараты, оказывающие минимальное воздействие на основные фазы сна, наиболее предпочтительны при лечении бессонницы.

Все снотворные средства укорачивают время засыпания (латентный период сна) и удлиняют продолжительность сна, но по-разному влияют на соотношение пародоксального и медленноволнового сна. Препараты, оказывающие минимальное воздействие на основные фазы сна, наиболее предпочтительны при лечении бессонницы.

Общая продолжительность сна индивидуально широко варьирует и составляет в среднем 6-9 часов. Вместе с тем, для некоторых здоровых людей сон, больший или меньший этого срока, представляет физиологическую норму.

Бессонница является очень частой жалобой со стороны больных в психиатрической и общемедицинской практике и проявляется как в укорочении нормальной продолжительности сна, так и в ухудшении его качественных характеристик (жалобы на недостаточный сон, плохой сон, сонливость, усталость с утра, плохую физическую и умственную работоспособность). Подавляющее большинство больных страдают сонливостью в течение дня с симптомами сниженного вигилитета (уровня бодрствования), т.е. пониженной концентрацией внимония, замедленностью психомоторных реакций, уменьшением бдительности и т.д. При отсутствии этих расстройств в дневное время пациенты редко жалуются на бессонницу. Поэтому снижение уровня дневного функционирования и качества жизни (чувство соматического дискомфорта, повышенная тревожность, раздражительность, снижение настроения, обычной физической и социальной активности и т.д.), наряду с собственно нарушениями сна, являются неотъемлемыми составляющими агрипнического синдрома.

Тревожные расстройства и депрессия являются наиболее частыми причинами хронической бессонницы.

Около трети взрослого населения США в течение года отмечали те или иные нарушения сна (Mellniger G.D. с соавт., 1985). Около половины опрошенных определили свою бессонницу как серьезную, заботящую их, проблему. Среди них наиболее часто встречались женщины и пожилые лица, которые связывали расстройства сна со стрессом, тревогой, депрессией и другими эмоциональными переживаниями и, в меньшей степени, с соматическими заболеваниями. При этом около 3% опрошенных принимали снотворные препараты, чаще эпизодически (в течение 1-2 дней). Около 40% лиц с нарушениями сна страдают другими психическими расстройствами (Lopez-Ibor J.J., 1996). Тревожные расстройства и депрессия являются наиболее частыми причинами хронической бессонницы.

Традиционно нарушения сна делятся на 3 типа:

1. ***Трудности при засыпании*** - пресомнические расстройства, часто связанные с тревожными невротическими состояниями или фобиями, включая фобию сна и фобию бессонницы;
2. ***Частые пробуждения*** - интрасомнические расстройства, субъективно выражающиеся во впечатлении полной бессонницы;

3. ***Ранние пробуждения*** - постсомнические расстройства, часто связанные с эндогенной депрессией.

Эти виды бессонницы нередко также определяют как раннюю, среднюю (в течение ночи) и позднюю. Американская ассоциация по изучению норушений сна выделяет также 2 отдельных варианта средней бессонницы: а) с одним или двумя длительными периодами бодрствования в течение ночи и б) с частыми короткими промежутками бодрствования. Некоторые больные сами не могут четко определить характер нарушений сна и предъявляют общие жалобы на его плохое качество, отсутствие чувства сна и бодрости по утрам ("неосвежающий" сон).

В зависимости от продолжительности возникающих нарушений сна выделяют:

1. ***транзиторную бессонницу,*** связанную, как правило, со стрессовой ситуацией или смещением ритма сон-бодрствование в связи со сменой часовых поясов и робочих часов;

2. ***кратковременную бессонницу,*** связанную обычно с эмоционально-стрессовыми переживаниями;

3. ***длительную или персистирующую бессонницу,*** связанную с различными причинами (преимущественно нервно-психическими заболеваниями).

В соответствии с этиопатогенетическими факторами нужно также различать:

1. ***бытовую бессонницу,*** связанную с условиями засыпания (шум, смена привычного места, физический или психический дискомфорт и другие);

2. ***функциональную бессонницу*** (75% всех случаев), связанную с семейными или социопрофессиональными неприятностями или вынужденными смещениями ритма сон-бадрствование;

3. ***симптоматическая или вторичная бессонница***, связанная с 2 группами различных причин:

а) сомато-неврологическими расстройствами (болевые синдромы, болезнь Паркинсона, черепно-мозговые травмы, заболевания дыхательных путей и др.);

б) употреблением возбуждающих веществ (фармакогенная бессонница) - чай, кофе, психостимуляторы, симпатомиметики, анорективеские средства, кортикостероидные и тиреоидные препараты, леводопа, амантадин, метилксантины, теофиллин, эфедрин, некаторые антидепрессанты (например, ингибиторы МАО) и нейролептики (например, пимозид) и др.;

4. ***бессонница, являющаяся составной частью различных нервно-психических заболеваний***:

а) тревожные, невротические состояния, депрессии, обострения шизофрении, экзогенно-органические психозы;

б) особые синдромы: ночной миоклонус (Guilleminault C. с соавт., 1975), синдром "беспокойных ног" (Ekbom K.A., 1975), центральное апноэ (Guilleminault C. с соавт., 1976), синдром Пиквика;

в) первичная бессонница детей и подростков (Cleghorn J.M. с соавт., 1983).

Бессонница является неспецифическим нервно-психическим расстройством со сложным патогенезом, обусловленным влиянием многих факторов.

Таким образом, бессонница является неспецифическим нервно-психическим расстройством со сложным патогенезом, обусловленным влиянием многих факторов. Медикаментозная терапия обычно назначается в виде вспомогательного симптоматического средства и проводится короткими (около 2 недель) периодическими курсами. Как правило, снотворные препараты применяют при лечении транзиторной или кратковременной бессонницы.

Выбор гипнотика следует делать с учетом причин и характера нарушений сна, а также фармакокинетических свойств самого препарата.

Выбор гипнотика следует делать с учетом причин и характера нарушений сна, а также фармакокинетических свойств самого препарата. Основополагающими параметрами гипнотической терапии являются также минимальное воздействие на физиологические (полисомнографические) характеристики сна, сохранение уровня дневного функционирования и показателей качества жизни, отсутствие развития явлений привыкания и побочных эффектов.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИКА СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

Главными фармакокинетическими параметрами при выборе гипнотика для лечения того или иного вида бессонницы служат скорость достижения пика концентрации в крови. Которая определяет быстроту засыпания и период полувыведения препарата (для бензодиазепиновых производных эти данные приведены в таблице 7.1.). С последним связана не только длительность действия препарата и его прицельное влияние на раннюю, среднюю или позднюю бессонницу, но и нежелательные эффекты последействия (дневная сонливость, разбитость, чувство вялости, слабости, снижение концентрации внимания и т. д.) и при продолжительном приеме - явления кумуляции.

Главными фармакокинетическими параметрами при выборе гипнотика для лечения того или иного вида бессонницы служат скорость достижения пика концентрации в крови (быстрота засыпания) и период полувыведения препарата.

Короткодействующий гипнотик вызывает их в минимальной степени, но сон может пролонгировать недостаточно. И, наоборот, препараты со средним и длительным периодом полужизни дают хороший 8-часовой сон, но вызывают утреннюю сонливость. Кроме того, в отличие от долгодействующих препаратов гипнотики с короткой и средней длительностью действия вызывают более резкие явления синдрома "отмены" с рецидивом нарушений сна (так называемая "бессонница отнятия") и обострением дневной тревоги ("тревога отнятия"). Таким образом, подбор снотворного препарата во многом является компромиссом между желаемым гипнотическим эффектом определенной продолжительности и нежелательными эффектами, что в каждом случае решается индивидуально.

Учитывая практическую значимость фармакокинетических параметров, определяющих длительность действия препарата, можно предложить следующую классификацию снотворных средств (таблица 8.1).

Подбор снотворного препарата во многом является компромиссом между желаемым гипнотическим эффектом определенной продолжительности и нежелательными эффектами, что в каждом случае решается индивидуально.

Барбитураты оказывают быстрый снотворный эффект даже в тяжелых случаях бессонницы, но существенно нарушают физиологическую структуру сна, подавляя парадоксальную фазу. В последнее время барбитураты все реже применяются в психиатрии. Это вызвано несколькими причинами. Барбитураты часто и быстро формируют сильную токсикоманическую зависимость; жизненно опасны при передозировке; противопоказаны при алкоголизме, почечной, печеночной или дыхательной недостаточности, порфирии и некоторых других заболеваниях; вызывают многочисленные побочные эффекты

КЛАССИФИКАЦИЯ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ С УЧЕТОМ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Таблица 8.1

ХИМИЧЕСКАЯ ГРУППА ИЛИ КЛАСС ПРЕПАРАТОВ	ГЕНЕРИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА		
	КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ (1–5 ЧАСОВ)	СРЕДНЕГО ДЕЙСТВИЯ (5–8 ЧАСОВ)	ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ (БОЛЕЕ 8 ЧАСОВ)
БАРБИТУРАТЫ	ГЕКСОБАРБИТАЛ ЦИКЛОПЕНТОБАРБИТАЛ ТИОПЕНТАЛ	ВЕНИЛБИТАЛ БУТОБАРБИТАЛ СЕКОБАРБИТАЛ	ФЕНОБАРБИТАЛ ПЕНТОБАРБИТАЛ (ЭТАМИНАЛ) АМОБАРБИТАЛ (ЭСТИМАЛ, АМИТАЛ), ЦИКЛОБАБИТАЛ (ФАНОДОРМ), БАРБИТАЛ (ВЕРОНАЛ)
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ	ТРИАЗОЛАМ МИДАЗОЛАМ БРОТИЗОЛАМ	ТЕМАЗЕПАМ ЛОРМЕТАЗЕПАМ ЛОПРАЗОЛАМ	ФЛУНИТРАЗЕПАМ ФЛУРАЗЕПАМ ЭСТАЗОЛАМ НИТРАЗЕПАМ ДИАЗЕПАМ
ЦИКЛОПИРРОЛОНЫ	ЗОПИКЛОН		
ИМИДАЗОПИРИДИНЫ	ЗОЛПИДЕМ		
КИНАЗОЛОНЫ			МЕТАКВАЛОН (МОТОЛОН) МЕКЛОКВАЛОН
ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦЕРОЛА			МЕПРОБАМАТ ТИБАМАТ МЕТИЛПЕНТИНОЛ
АЛЬДЕГИДЫ	ПАРАЛЬДЕГИД ХЛОРАДОЛ	ХЛОРАЛГИДРАТ ТРИКЛОФОС	
ПИПЕРИДИИДИОНЫ		ГЛЮТЕМИД МЕТИПРИЛОН (НОЛУДАР) ТАЛИДОЛИД	
СЕДАТИВНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ			ХЛОРПРОМАЗИН, КЛОЗАПИН ХЛОРПРОТИКСЕН, ПРОМАЗИН ЛЕВОМЕПРОМАЗИН, ТИОРИДАЗИН ПРОПЕРИЦИАЗИН, АЛИМЕМАЗИН
СЕДАТИВНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ		ТРИМИПРАМИН, АЗАФЕН ОПИПРАМОЛ ТРАЗОДОН, ОКСИЛИДИН	АМИТРИПТИЛИН, ФТОРАЦИЗИН ДОКСЕПИН, КИНУПРАМИН АМОКСАПИН
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ			ДИФЕНИЛГИДРАМИН (ДИМЕДРОЛ), ГИДРОКСИЗИН (АТАРАКС), ДОКСИЛАМИН (ДОНОРМИЛ), ПРОМЕТАЗИН (ПИПОЛЬФЕН)
БРОМУРЕИДЫ			БРОМЗОВАЛ (БРОМУРАЛ), АЦЕКАРБОМАЛ, КАРБОМАЛ
ПОРФИРИНОГЕНЫ	ПЕНТЕНАМИД		
ТИАЗОЛОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ	ХЛОРМЕТИАЗОЛ (ГЕМИНЕВРИН)		

(дневную сонливость, заторможенность, чувство отупления в голове, ослабление концентрации внимания, атаксию, парадоксальные реакции возбуждения и др.); стимулируют метаболическую активность печени, снижая эффективность многих медикаментов (например, непрямых антикоагулянтов, кортикостероидов, оральных антидиабетических и эстрогенно-прогестероновых препаратов) и вызывают многочисленные другие лекарственные взаимодействия (см. табл. 9.2).

Подобно барбитуратам ***мепробамат*** и ***глютетимид*** также угнетают парадоксальную фазу сна и формируют зависимость. ***Киназолон*** (метаквалон), ***хлорметиазол*** (геминеврин) и хлоралгидрат обладают очень быстрым гипнотическим эффектом и практически не нарушают полиграфическую структуру сна. Метаквалон и хлорметиазол, однако, относятся к разряду сильных токсикоманических препаратов. ***Хлоралгидрат*** и ***паральдегид*** вызывают серьезные желудочно-кишечные нарушения, имеют очень узкое "окно" между терапевтическими и токсическими дозами, а также нередко вызывают кожные аллергические реакции.

Бромиды и бромуреиды в последние годы редко используются в медицинской практике. Они быстро всасываются, но обладают крайне медленным метаболизмом, что часто является причиной развития явлений кумуляции и "бромизма" (кожные воспалительные заболевания, конъюктивит, атаксия, пурпура, агранулоцитоз, тромбоцитопения, депрессивная или делириозная симптоматика).

В соматической медицине и особенно педиатрической практике в качестве снотворных до сих пор нередко используют некоторые ***антигистаминные средства***: дифенилгидрамин (димедрол), гидроксизин (атаракс), доксиламин (донормил), прометазин (пипольфен). Они вызывают угнетение парадоксальной фазы сна, обладают сильным "последействием" (головные боли, сонливость по утрам) и могут давать холинолитические побочные эффекты. Наиболее важным преимуществом антигистаминных препаратов является отсутствие формирования зависимости даже при длительном применении. В "большой" психиатрии, при психотических состояниях, для коррекции нарушений сна в зависимости от ведущего синдрома часто применяют ***седативные нейролептики*** или ***седативные антидепрессанты*** (см. соответствующие разделы книги).

Наиболее широко в качестве снотворных препаратов в настоящее время применяют производные бензодиазепинового ряда. В отличие от барбитуратов они в меньшей степени изменяют нормальную структуру сна (несколько редуцируют представленность как парадоксальной фазы, так и медленноволнового сна и увеличивают число "сонных веретен"), значительно менее опасны в отношении формирования зависимости и не вызывают выраженных побочных эффектов.

Наиболее широко в качестве снотворных препаратов в настоящее время применяют ***производные бензодиазепинового ряда***. В отличие от барбитуратов они в меньшей степени изменяют нормальную структуру сна (несколько редуцируют представленность как парадоксальной фазы, так и медленноволнового сна и увеличивают число "сонных веретен"), значительно менее опасны в отношении формирования зависимости и не вызывают выраженных побочных эффектов. Основные из них описаны в предыдущей главе. Следует упомянуть, что из короткодействующих препаратов триазолам вызывает наибольшее количество побочных явлений (усиление тревоги, агрессивности, психотической симптоматики, антероградную амнезию, нарушения памяти, рецидив бессонницы после отмены препарата), а темазепам достаточно медленно всасывается, что затрудняет его использование при нарушении засыпания.

Зопиклон (имован) и золпидем (стилнокс, ивадал) являются представителями совершенно новых классов химических соединений и первыми лекарственными препаратами для лечения бессонницы после 25-летнего перерыва, последовавшего за появлением в практической медицине различных производных бензодиазепина

Зопиклон (имован) и ***золпидем*** (стилнокс, ивадал) являются представителями совершенно новых классов химических соединений и первыми лекарственными препаратами для лечения бессонницы после 25-летнего перерыва, последовавшего за появлением в практической медицине различных производных бензодиазепина. Зопиклон является производным циклопирролона, а золпидем - имидазопиридина.

Механизм действия препаратов несколько отличается от типичных бензодиазепинов. Золпидем избирательно действует на ω_1 бензодиазепиновые рецепторы, представляющие собой супрамолекулярный комплекс ГАМКа рецепторов. Следствием этого является облегчение ГАМК-ергической нейропередачи. Зопиклон непосредственно связывается с макромолекулярным хлорионным комплексом, регулируемым ГАМК. Увеличение потока поступающих хлоридных ионов вызывает гиперполяризацию мембран и тем самым сильное торможение ассоциированного нейрона. В отличие от бензодиазепинов новые препараты связываются только с центральными рецепторами и не обладают сродством к периферическим бензодиазепиновым рецепторам.

Как зопиклон, так и золпидем быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта. Их пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 1,5-2 часа, а пороги снотворного действия - в пределах 30 минут после приема. Препараты не имеют активных метаболитов. Период полувыведения из организма для зопиклона составляет 3,5-6 часов, а для золпидема - 1,5-4 часа (см. табл. 7.1), что характеризует их как снотворные быстрого и короткого действия (см. табл. 8.1).

Биодоступность зопиклона составляет около 80%. Высокие цифры позволяют сделать предположение об отсутствии у него "эффекта прохождения через печень". Биодоступность золпидема - около 66%. Распределение препаратов по органам и тканям происходит довольно быстро. Время 1/2 фазы распределения у зопиклона колеблется в пределах 2 часов. Липофильные свойства препаратов говорят в пользу их хорошего проникновения через гемато-энцефалический борьер.

Фармакокинетические параметры зопиклона не меняются при почечной недостаточности. При тяжелой почечной недостаточности время полувыведения препарата увеличивается и составляет у больных с циррозом печени в среднем 11 часов.

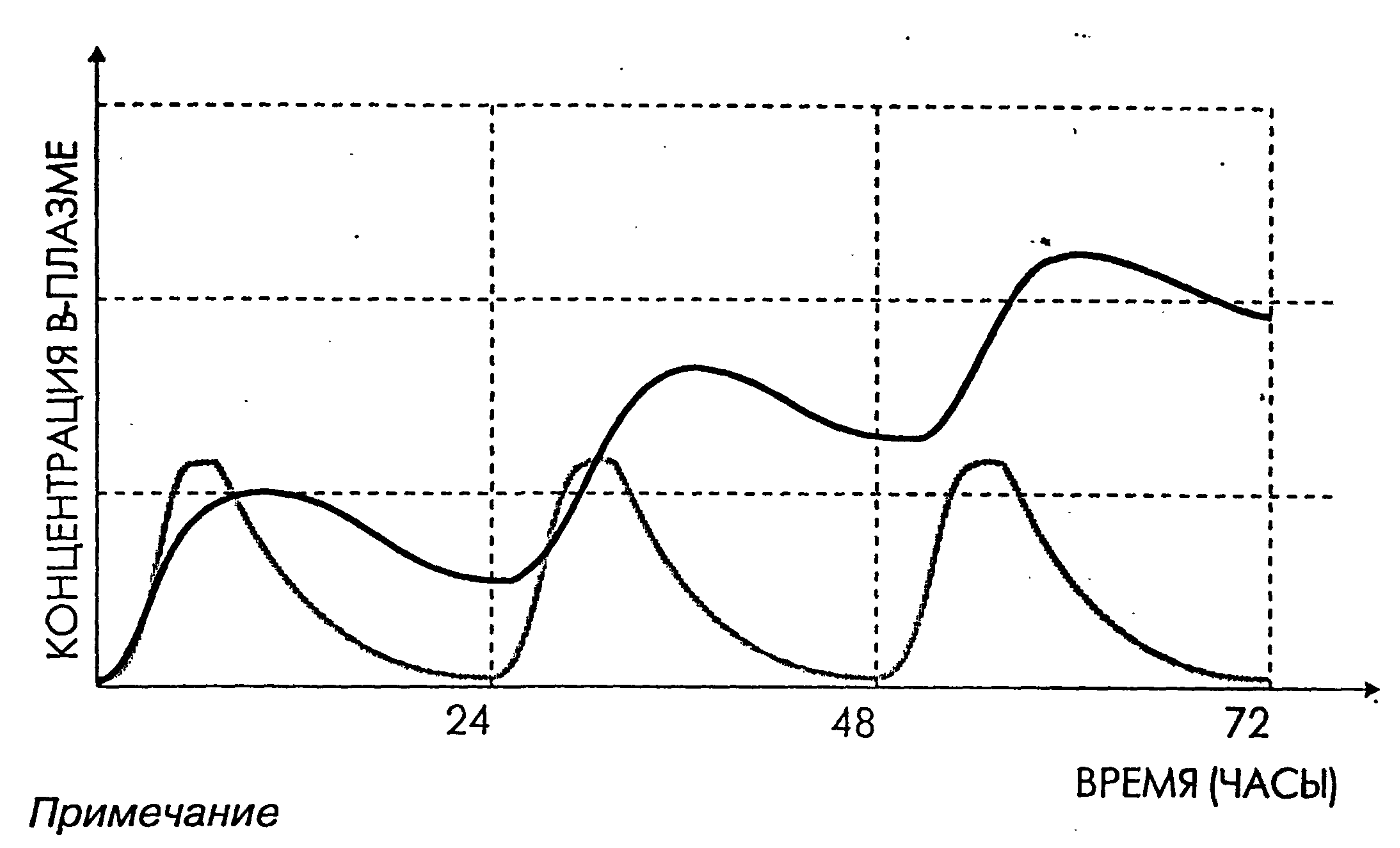
Хотя фармакокинетический профиль зопиклона у пожилых людей отличается своей конфигурацией от профиля молодых субъектов, это не вызывает побочных изменений в характере фармакодинамики препарата и даже у пожилых больных не требуется снижения дозы.

Повторный прием сопровождается минимальными явлениями кумуляции (см. рис. 8.3) и в отличие от большинства снотворных - производных бензодиазепина – при применении зопиклона больные просыпаются с ощущениями свежести и бодрости.

Препарат улучшает объективные и субъективные показатели сна. На следующий день после его приема больные находятся в хорошем работоспособном состоянии и отмечают, что сон оказал на них освежающее воздействие. Объективные донные

ФЕНОМЕН ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ КУМУЛЯЦИИ СНОТВОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Рисунок 8.3



Примечание

имован (время полувыведения 5 часов)

бензодиазепины (длительный период полувыведения)

исследования их психомоторного состояния показывают, что оно в пределах нормы или претерпело незначительные изменения.

Полиграфическая регистрация сна после приема имована подтверждает улучшение качества сна. В отличие от бензодиазепинов зопиклон не влияет на продолжительность парадоксальной фазы сна, необходимой для восстановления психических функций, памяти, способности к обучению, и несколько удлиняет медленноволновую фазу сна, важную для физического восстановления (см. табл. 8.2). (Mouret J., 1991; Hindmarch I., 1994). Другими словами, в сравнении с наиболее распространенными снотворными препаратами (нитразепам, триазолам), зопиклон (имован) оказывает более физиологическое действие.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ГИПНОТИКОВ НА СТАДИИ СНА

Таблица 8.2

СТАДИИ СНА	БАРБИТУРАТЫ	БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ	ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)	ЗОЛПИЛЕМ (ИВАДАЛ)
ПЕРИОД ЗАСЫПАНИЯ	⇩	⇩	⇩	⇩
1 СТАДИЯ СНА	⇩	⇩	⇩	⇩
2 СТАДИЯ СНА	⇧	⇧	⇨⇧	⇨⇧
3 и 4 СТАДИИ СНА	⇩	⇩	⇧	⇨⇧
ПАРАДОКСАЛЬНЫЙ СОН	⇩	⇨⇩	⇨	⇨⇧

Примечание. ⇩ укорочение; ⇧ удлинение; ⇨ не оказывает влияния

Как зопиклон, так и золпидем при длительном применении имеют ряд важных преимуществ перед бензодиазепинами - они не обладают миорелаксирующим, антиконвульсивным и остаточным сомнолентным или седативным действием, не меняют уровень дневного функционирования больного и, по-видимому, имеют более низкую вероятность формирования зависимости и развития толерантности.

Близкие полисомнографические характеристики наблюдаются также при применении золпидема (см. табл. 8.2). В отличие от зопиклона он менее последовательно удлиняет медленноволновый сон, но более часто, особенно при длительном применении, увеличивет представленность парадоксальной фазы сна (Kummar J., Zander K.J., 1991; Priest R.G., 1995).

Препараты хорошо переносятся. У отдельных больных зопиклон может вызывать ощущение горечи или сухости во рту (Hindmarch I., 1994; Александровский Ю.А., Вейн А.М., 1995), а золпидем - легкие нарушения памяти и психомоторной координации (Berlin I. с соавт., 1993; Bazire S., 1995). В отличие от зопиклона золпидем практически не проникает в грудное молоко.

Таким образом, как зопиклон, так и золпидем при длительном применении имеют ряд важных преимуществ перед бензодиазепинами - они не обладают миорелаксирующим, антиконвульсивным и остаточным сомнолентным или седативным действием, не меняют уровень дневного функционирования больного и, по-видимому, имеют более низкую вероятность формирования зависимости и развития толерантности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ НАРУШЕНИЙ СНА

Прежде чем назначать снотворные средства, необходимо в соответствии с приведенной выше классификацией установить причину бессонницы и попытаться устранить ее

Прежде чем назначать снотворные средства, необходимо в соответствии с приведенной выше классификацией установить причину бессонницы и попытаться устранить ее. В большинстве случаев это оказывается достаточным. Важное значение здесь имеет психотерапевтическая поддержка. Уже простое обсуждение с больным факторов, способствующих развитию бессонницы и утверждение, что несколько ночей без сна не наносят вреда его организму, могут привести к положительному результату. Кроме того, следует дать больному ряд простых рекомендаций по ***соблюдению гигиены сна***:

- ложиться и вставать в одно и то же время, в том числе в выходные дни;

- выработать ритуал отхода ко сну;

- не употреблять перед сном стимулирующих напитков (кофе, чай) и чрезмерных доз алкоголя, не курить;

- хорошо проветривать спальню перед сном (температура воздуха должна быть достаточно прохладной);

- в спальне нужно создать максимально спокойную атмосферу и комфортабельные условия (отсутствие посторонних шумов, располагающая к отдыху обстановка и т. д.);

- не ложиться спать голодным, но и не переедать на ночь, легкая закуска, стакан теплого молока или кефира способствуют засыпанию;

- небольшие физические нагрузки (прогулки, гимнастика, легкие спортивные игры и т. д.) во второй половине дня, но не непосредственно перед сном;

- избегать дневного сна, даже очень кратковременного;

- перед сном не заниматься активной умственной деятельностью, требующей предельного сосредоточения внимания (легкое чтение перед сном не возбраняется), избегать ссор и конфликтных ситуаций;

СРЕДНИЕ УРОВНИ ДОЗ ОСНОВНЫХ СНОТВОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Таблица 8.3

НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА		Суточная доза при приеме внутрь (мг)
ГЕНЕРИЧЕСКОЕ	ТОРГОВОЕ	
БРОМИЗОВАЛ	БРОМУРАЛ, ИЗОВАЛ, АЛЮРАЛ	600~900
БАРБИТУРАТЫ	СЕКОБАРБИТАЛ, ФЕНОБАРБИТАЛ, ЛЮМИНАЛ И ДР.	100~300
БРОТИЗОЛАМ	ЛЕНДОРМИН	0.25~0.5
ГЛЮТЕТИМИД	ДОРИДЕН, НОКСИРОН	500~1500
ДИФЕНИЛГИДРАМИН	ДИМЕДРОЛ, БЕНАДРИЛ, БЕНИЛИН	30~50
ДОКСИЛАМИН	ДОНОРМИЛ, УНИСОМ, МЕРЕПРИН	15~30
ЗОЛПИДЕМ	ИВАДАЛ, СТИЛНОКС, АМБИЭН	5~20
ЗОПИКЛОН	ИМОВАН	3.75~15
КВАЗЕПАМ	ДОРАЛ	7.5~15
ЛОПРАЗОЛАМ	ХАВЛАН, ДОРМОНОКТ	1.0~2.0
ЛОРМЕТАЗЕПАМ	НОКТАМИД, ЛОРАМЕТ	0.5~2.0
МЕПРОБАМАТ	МЕПРОТАН, ЭКВАНИЛ	400~800
МЕТАКВАЛОН	ТУАЛОН, РЕВОНАЛ, НОБАДОРМ, ПАРЕСТ, МОТОЛОН	100~300
МЕТИПРИЛОН	НОЛУДАР	200~400
МИДАЗОЛАМ	ФЛОРМИДАЛ, ДОРМИКУМ	15~30
НИТРАЗЕПАМ	НЕОЗЕПАМ, НИТРОСАН, ЭУНОКТИН, РАДЕДОРМ, МОГАДОН	5~30
ПАРАЛЬДЕГИД	ПАРАЛ	10~30 мл
ТЕМАЗЕПАМ	РЕСТОРИЛ, СИГНОПАМ, НОРМИЗОН	15~30
ТРИАЗОЛАМ	ХАЛЦИОН	0.25~0.5
ФЛУНИТРАЗЕПАМ	СОМНУБЕНЕ, РОГИПНОЛ	0.5~2.0
ФЛУРАЗЕПАМ	ДАЛМАН, ДАЛМАДОРМ	15~30
ХЛОРАЛГИДРАТ	МЕДИАНОКС, НОКТЕК	500~1500
ХЛОРМЕТИАЗОЛ	ГЕМИНЕЙРИН, ГЕМИНЕВРИН	500~1500
ЭСТАЗОЛАМ	ПРОСОМ, НУКТАЛОН	1.0~2.0

- если в течение 20-30 минут сон не наступил, не надо оставаться в постели и пытаться заставить себя заснуть, лучше встать и заняться чем-нибудь расслабляющим до тех пор, пока снова не почувствуете сонливость.

У многих больных соблюдение этих несложных правил или психотерапевтические расслабляющие процедуры (релаксирующий аутотренинг) дают положительный результат. Если это не помогает, можно прибегнуть к короткому (1-3 дня) курсу снотворных средств в минимальных дозах. Средние дозы основных гипнотических препаратов представлены в таблице 3.3. *Эффективную дозу* подбирают тщательным титрованием, руководствуясь принципом минимальной достаточности. У пожилых лиц и стариков вследствие замедления процессов метаболизма применяемая доза должна быть вдвое меньшей. Именно у них при применении бензодиазепинов чаще всего возникают кратковременные явления атаксии и амнезии. Отмену препарата обычно проводят постепенно. В случае возникновения рецидива бессонницы прием гипнотика можно продолжить. Однако большинство исследователей не рекомендует проводить курсы длительностью более 2 недель.

Эффективную дозу подбирают тщательным титрованием, руководствуясь принципом минимальной достаточности. У пожилых лиц и стариков вследствие замедления процессов метаболизма применяемая доза должна быть вдвое меньшей.

При выборе препарата прежде всего необходимо руководствоваться клиническими особенностями нарушений сна и их причинами. Так, при лечении депрессивных состояний желательно назначение на ночь антидепрессантов с седативным компонентом действия (тримипрамин, амитриптилин, доксепин, миансерин и др.). Мягкие антидепрессанты с быстрым всасыванием (миансерин, доксепин, тразодон) показаны также при латентных формах депрессий, часто проявляющихся лишь в ранних пробуждениях.

При выборе препарата прежде всего необходимо руководствоваться клиническими особенностями нарушений сна и их причинами.

При бессоннице у больных шизофренией и тяжелых алгиях различного происхождения выбор лучше остановить на мягких седативных нейролептиках (алимемазин, проперициазин, тиоридазин, хлорпротиксен, левомепромазин, клозапин, хлорпромазин и др.).

В случае лечения длительной невротической бессонницы, в которой ведущую роль играют тревожные переживания, хороший результат дает однократное (на ночь) применение бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения (диазепам, флунитразепам, флуразепам, нитразепам, клоразепам и др.). Эти же препараты симптоматически неплохо помогают при ранних пробуждениях.

В остальных вариантах желательно применение средств с коротким (мидазолам, триазолам, зопиклон, золпидем, бротизолам) или средним (темазепам) периодом полувыведения (см. табл. 7.1) в зависимости от наличия ранней, средней или поздней бессонницы. Эти препараты в первую очередь назначают при транзиторных или временных нарушениях сна, связанных, например, с эмоционально-стрессовыми переживаниями, смещением циркадианных ритмов, в ночь перед хирургическими вмешательствами и т.д.

В любом случае, длительного применения гипнотиков следует избегать по причине достаточно быстрого развития явлений привыкания к ним с необходимостью увеличения дозы и формированием зависимости

В любом случае, длительного применения гипнотиков следует избегать по причине достаточно быстрого развития явлений привыкания к ним с необходимостью увеличения дозы и

формированием зависимости. У таких больных отмена терапии должна проводиться крайне постепенно и сопровождаться массивной психотерапией.

Нежелательные последствия обнаруживаются, в основном, при длительном применении гипнотиков. Наиболее часто наблюдаются остаточные явления или симптомы последействия, характеризующиеся повышенной сонливостью в течение дня, снижением работоспособности, концентрации внимания, ухудшением настроения. Некоторые исследователи эти явления называют "поведенческой токсичностью" препарата, которая затрудняет выполнение обычной активности и работы (например, вождение автомобиля) и влияет на безопасность пациента. Поведенческая токсичность более выражена у снотворных с длительным периодом элиминации (см. табл. 8.1), т.е. склонных к кумулятивному эффекту (см. рис. 8.3). Наиболее часто остаточные явления встречаются у лиц пожилого возраста.

Риск развития зависимости можно уменьшить применением прерывистых курсов со сменой препаратов, а также тщательным наблюдением за больным и постоянным контролем принимаемой дозы.

Нередко при приеме гипнотиков, преимущественно бензодиазепиновых производных, отмечаются нарушения памяти в виде антероградной амнезии. При этом поведение больных не меняется. Амнестические расстройства особенно неприятны у больных старшего возраста, которые вынуждены несколько раз в течение ночи вставать с постели. Кроме того, при лечении пожилых людей необходимо учитывать, что фармакокинетика и фармакодинамика [illegible] снотворных препаратов с

КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГИПНОТИКОВ

(Bazire S., 1996)

Таблица 8.4

	ФАКТОРЫ	ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ВЕС В БАЛЛАХ
1	Применение бензодиазепинового препарата	3
2	Доза превышает среднюю рекомендуемую в инструкциях	2
3	Длительность лечения превышает 3 месяца	2
4	Наличие черт зависимой личности	2
5	Короткий период полувыведения препарата	2
6	Развитие толерантности или необходимость повышения дозы	2
	ИТОГО:	

0	- зависимости нет, возможна одномоментная отмена препарата
1-4 балла	- имеется риск развития зависимости, отмена терапии производится постепенно в течение двух недель
5-8 баллов	- отчетливо выраженная зависимость, отмена производится постепенно в течение 3-4 недель
9-13 баллов	- тяжелый синдром зависимости, отмена производится крайне постепенно по специальной программе (замещающая фармакотерапия + психотерапия)

возростом меняется. Это связано с ухудшением работы почек, замедлением клиренса и повышением чувствительности центральных нейрорецепторов. Поэтому терапию следует начинать с небольших доз (примерно вполовину меньше обычных), повышение доз нужно проводить более постепенно и тщательно следить за состоянием больных.

Особого внимания при применении гипнотиков также требуют больные с нарушениями дыхательной функции, особенно при хронических респираторных заболеваниях и синдроме апноэ. Считается, что большинство снотворных препаратов угнетает дыхательный центр. Меньшим влиянием в этом отношении обладает зопиклон (имован).

Медикаментозное лечение расстройств сна должно носить преимущественно вспомогательный характер и быть строго ограничено по времени.

Как и применение транквилизаторов длительное назначение гипнотиков может приводить к формированию ***лекарственной зависимости*** (привыкания) и развитию толерантности (необходимости постоянного увеличения дозы для поддержания снотворного эффекта). В отличие от типичного синдрома зависимости, характеризующегося, прежде всего, появлением тягостных сомато-вегетативных симптомов при отмене препорота, в случае применения снотворных начальные признаки зависимости проявляются в виде невозможности отменить препарат вследствие быстрого рецидива бессонницы. У некоторых больных симптомы привыкания появляются уже через 2-3 недели терапии. Риск развития зависимости можно уменьшить применением прерывистых курсов со сменой препаратов, а также тщательным наблюдением за больным и постоянным контролем принимаемой дозы. Для определения степени выраженности синдрома зависимости при применении гипнотиков и тактики его курации были предложены несколько простых клинических критериев, которые суммированы в таблице 8.4. (Bazire S., 1996).

Снотворные средства редко применяются в изолированном виде. Их назначение обычно носит симптоматический характер и поэтому часто проводится наряду с другими медикаментами. В психиатрической практике это, как правило, нейролептики и антидепрессанты. Наиболее вероятные лекарственные взаимодействия современных гипнотиков приведены в таблице 9.2 и должны учитываться врачом при проведении сочетанной фармакотерапии как в плане ее эффективности, так и в отношении побочных эффектов. В повседневной жизни наиболее часто приходится встречаться с взаимодействием снотворных препаратов и алкоголя, которое может привести к значительному угнетению ЦНС и серьезным последствиям.

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно большой арсенал снотворных средств с различными механизмами и особенностями действия. Вместе с тем, медикаментозное лечение расстройств сна должно носить преимущественно вспомогательный характер и быть строго ограничено по времени.

Глава 9

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Лекарственные взаимодействия могут наблюдаться на метаболическом уровне (фармакокинетические взаимодействия) или в точке приложения действия препаратов (фармакодинамические взаимодействия).

В клинической практике в настоящее время несомненно преобладает полифармакотерапевтический подход. Расширение показаний к применению различных психотропных средств (прежде всего в общемедицинской практике), а также стремление к многостороннему фармакологическому воздействию на сложные психопатологические синдромы с целью добиться более быстрого и глубокого эффекта при помощи умеренных доз и, следовательно, с минимальной выраженностью побочных явлений часто заставляет врачей прибегать к полипрагмазии или комбинированному применению препаратов.

По данным Ю.А. Александровского с соавт. (1982), 87,5% стационарных больных с пограничными нервно-психическими расстройствами и 80% больных в процессе амбулаторной психиатрической помощи получают комбинированную терапию. Это не позволяет однозначно судить о терапевтической эффективности отдельных препаратов и адекватно использовать приведенные спектры психотропной активности.

К сожалению, большинство комбинаций психотропных средств, по-видимому, не является оправданным. Например, как у нас в стране, так и за рубежом примерно пятая часть больных шизофренией, получающая парентерально пролонгированные формы нейролептиков, дополнительно принимает нейролептики внутрь (Edwards E., Kumar V., 1984). Комбинированная терапия нередко назначается без достаточных оснований и возможность развития серьезных эффектов лекарственных взаимодействий недоучитывается. Вместе с тем, эффективность терапии при совместном применении двух или нескольких лекарственных средств может существенно меняться. Кроме того, могут появляться новые, совершенно неожиданные побочные действия или токсические реакции, влекущие серьезные осложнения или даже летальный исход.

Лекарственные взаимодействия могут наблюдаться на метаболическом уровне ***(фармакокинетические взаимодействия)*** или в точке приложения действия препаратов ***(фармакодинамические взаимодействия)***.*

Примечание *) Здесь не рассматриваются так называемые ***фармацевтические взаимодействия***, связанные с физико-химическими реакциями между препаратами, вследствие которых меняются их основные лечебные свойства.

Первые включают изменение абсорбции, распределения, метаболизма, связывания с белками крови и экскреции из организма. Развитие ***фармакокинетических взаимодействий*** в каждом конкретном случае сложно предвидеть, поскольку они во-первых, непосредственно зависят от физико-химических свойств самого препарата и мало специфичны для всего класса или группы психотропных средств и, во-вторых, фармакинетические параметры могут сильно различаться у отдельных больных. При развитии взаимодействия, как правило, снижается биодоступность активного вещества, а также изменяются тканевая и плазменная концентрации одного или обоих препаратов. Это, например, происходит при нарушении всасывания медикамента из желудочно-кишечного тракта вследствие уменьшения перистальтики или изменения кислотно-щелочной среды. Другие средства препятствуют связыванию препарата с белками плазмы и тем самым увеличивают его свободную, активную фракцию в крови, третьи усиливают почечную экскрецию. Новая равновесная концентрация обычно устанавливается примерно через 5 периодов полувыведения применяемых препаратов. Следовательно, фармакокинетические лекарственные взаимодействия будут развиваться быстрее у средств с более коротким периодом полувыведения.

Клиническая значимость лекарственных взаимодействий выше у препаратов с более узким терапевтическим индексом, т.е. при относительной близости терапевтического и токсического уровней концентраций в крови.

Клиническая значимость лекарственных взаимодействий выше у препаратов с более узким терапевтическим индексом, т.е. при относительной близости терапевтического и токсического уровней концентраций в крови. К таким препаратом, например, относятся соли лития, трициклические антидепрессанты, карбамазепин и соли вальпроевой кислоты.

Частым вариантом взаимодействия среди психотропных средств является ***конкурентная индукция печеночных ферментов***. Так, при совместном назначении хлорпромазина (аминазин) или трициклических антидепрессантов с барбитуратами, антиконвульсантами (особенно фенитоином и карбамазепином, бензодиазепинами, антипаркинсоническими препаратами (особенно орфенадрином), а также при длительной алкоголизации или курении ускоряется метаболизм препаратов (вследствие усиления процессов гидроксилирования в печени за счет активации цитохромов Р450) и происходит падение их концентрации в плазме крови. Некоторые препараты (например, орфенадрин и фенитоин) являются сильными активаторами печеночной функции и могут существенно снижать эффективность нейролептической или другой психотропной терапии.

Многие психотропные средства метаболизируются через систему различных ферментов цитохромов P450(CYP).

В соответствии с современными представлениями многие психотропные средства метаболизируются через систему различных ферментов цитохромов Р450(CYP) (см. табл. 9.1). При этом некоторые вещества и медикаменты способны в той или иной степени индуцировать или угнетать различные ферментные семейства, значительно снижая или увеличивая их метаболизм. Так, наиболее сильными индукторами фермента P450IA2 являются полициклические ароматические гидракарбоны и омепразол; фермента P450IIC19 - рифампицин; P450IIE1 - этанол (алкоголь) и изониазид; P450IIIA4 - карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон, преднизолон, рифампицин (Brosen K., Rasmussen B.B., 1996).

ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СОЧЕТАНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА РАЗЛИЧНЫЕ МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИЕ ИЗОЭНИЗМЫ ЦИТОХРОМА P450 ПЕЧЕНИ

Таблица 9.1

	P450IID6	P450IA2	P450IIC9 и C19	P450IIIA4	P450IIE1
ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	ТРИМИПРАМИН АМИТРИПТИЛИН КЛОМИПРАМИН ДЕЗИПРАМИН ИМИПРАМИН НОРТРИПТИЛИН	АМИТРИПТИЛИН КЛОМИПРАМИН ИМИПРАМИН ДЕЗИПРАМИН ТРИМИПРАМИН НОРТРИПТИЛИН	КЛОМИПРАМИН ИМИПРАМИН ТРИМИПРАМИН АМИТРИПТИЛИН	ИМИПРАМИН	
СЕЛЕКТИВНЫЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	ФЛУОКСЕТИН И ЕГО МЕТАБОЛИТ, ПАРОКСЕТИН ДЕЗМЕТИЛЦИТАЛОПРАМ (МЕТАБОЛИТ ЦИТАЛОПРАМА) СЕРТРАЛИН	ФЛУВОКСАМИН	ФЛУВОКСАМИН ФЛУОКСЕТИН ЦИТАЛОПРАМ	ФЛУОКСЕТИН И ЕГО МЕТАБОЛИТ, НЕФАЗОДОН	
ДРУГИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	МАПРОТИЛИН БУПРОПИОН МИАНСЕРИН ВЕНЛАФАКСИН АМИФЛАМИН МОКЛОБЕМИД		МОКЛОБЕМИД		ИЗОНИАЗИД
НЕЙРОЛЕПТИКИ	ТИОТИКСЕН ГАЛОПЕРИДОЛ ПЕРФЕНАЗИН ФЛУФЕНАЗИН ТИОРИДАЗИН ЛЕВОМЕПРОМАЗИН ЗУКЛОПЕНТИКСОЛ РЕМОКСИПРИД ФЛУПЕНТИКСОЛ РИСПЕРИДОН	КЛОЗАПИН ЛЕВОМЕПРОМАЗИН АЛИМЕМАЗИН			
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ	ДИАЗЕПАМ	БРОМАЗЕПАМ	ДИАЗЕПАМ	МИДАЗОЛАМ ТРИАЗОЛАМ АЛЬПРАЗОЛАМ ДИАЗЕПАМ	
БАРБИТУРАТЫ	ФЕНОБАРБИТАЛ		ГЕКСОБАРБИТАЛ МЕФОБАРБИТАЛ	ФЕНОБАРБИТАЛ	
АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ	ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА КАРБАМАЗЕПИН	КАРБАМАЗЕПИН	ФЕНИТОИН	КАРБАМАЗЕПИН	
АНТИАЛКОГОЛЬНЫЕ СРЕДСТВА					ДИСУЛЬФИРАМ

Таблица 9.1(продолжение)

	P450IID6	P450IA2	P450IIC9 и C19	P450IIIA4	P450IIE1
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	ХИНИДИН ЭНКАИНИД ФЛЕКАИНИД МЕКСИЛЕТИН ПРОПАФЕНОН АПРИНДИН			ЛИДОКАИН ПРОПАФЕНОН ХИНИДИН	
БЕТА-БЛОКАТОРЫ	БУФАРОЛОЛ МЕТРОПРОЛОЛ ПРОПРАНОЛОЛ	ПРОПРАНОЛОЛ	ПРОПРАНОЛОЛ		
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ				ДИАТИАЗЕМ НИФЕДИПИН ВЕРАПАМИЛ ФЕЛОДИПИН	
АНАЛГЕТИКИ	КОДЕИН ДЕКСТРОМЕТОРФАН ЭТИЛМОРФИН ГИДРОКОРДОН ТРАМАДОЛ	МЕТАДОН ФЕНАЗОН (АНТИПИРИН) ПАРАЦЕТОМОЛ ФЕНАЦЕТИН	АНТИПИРИН ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЙ ТОЛБУТАМИД		ПАРАЦЕТАМОЛ
ПРОЧИЕ	ГУАНОКСАН ИНДОРАМИН МЕТОКСИФЕНАМИН ПЕРГЕКСИЛИН ФЕНФОРМИН 4-ГИДРО-АМФЕТАМИН ИОХИМБИН ДЕБРИЗОКИН СПАРТЕИН	КОФЕИН ТЕОФИЛЛИН ТАКРИН	S-ВАРФАРИН РИФАМПИЦИН ПРОГУАНИЛ ОМЕПРАЗОЛ КЕТОКОНАЗОЛ СУФАФЕНАЗОЛ ФЛУВАСТАТИН	ТЕРФЕНАЗИН ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ ЦИКЛОСПОРИН А ЭРИТРОМИЦИН КОРТИЗОЛ ТАМОКСИФЕН ИФОСФАМИД ТОРЕМИФЕН ТЕСТОСТЕРОН ОМЕПРАЗОЛ ПРОГУАНИЛ ДЕКСАМЕТАЗОН ПРЕДНИЗОЛОН ОЛЕАНДОМИЦИН РАФАМПИЦИН	ЭТАНОЛ ЭНФАУРАН ГАЛОТАН ХЛОРОЗОКСАЗОН

Большинство антидепрессантов и нейролептиков, некоторые бензодиазепиновые транквилизаторы, антиконвульсанты (соли вальпроевой кислоты и карбамазепин), амфетамины, метилфенидат, хинидин и некоторые другие антиаритмические средства, стероидные препараты, гормональные контрацептивы, дисульфирам, циметидин и ряд других лекарственных веществ способны повышать концентрацию друг друга в крови вследствие ***конкурентного ингибирования микросомальных ферментов печени***, особенно изоэнзима P450IID6 (Brosen K., 1993; Ciraulo D.A., соавт., 1994 и др.). Поэтому их совместное применение может привести к развитию серьезных побочных эффектов нейротоксического характера. Вследствие значительного снижения метаболизма препаратов и усиления гидроксилирующей активности цитохрома P450, период их полувыведения может увеличиваться в 4 и более раз (Crewe H.K. с соавт., 1992). Поэтому совместного назначения средств, метаболизируемых одним семейством изоэнзимов цитохрома P450 (см. табл. 9.1), следует избегать.

Наиболее сильными ингибиторами ферментс P450IA2 являются флувоксамин, фурафиллин, эноксазин; P450IIC9 - флувастатин, сульфафеназол; P450IIC19 - флувоксамин, флуоксетин, кетоконазол, моклобемид; P450IID6 - флуфеназин, моклобемид, хинидин, иохимбин, флекаинид, перфеназин галоперидол, тиоридазин, флуоксетин, пароксетин; P450IIE1 - дисульфирам; P450IIIA4 - кетоконазол, эритромицин, норфлуоксетин, триацетилолеандомицин, грейпфруктовый сок (Brosen K., Rasmussen B.B., 1996). Кроме того, нужно иметь ввиду, что активность ферментативной системы цитохромов P450 обусловлена генетическим полиморфизмом и индивидуально широко варьирует. От нее прямо зависит содержание препарата в крови, быстрота достижения равновесной концентрации и период полувыведения. У 7-8% белого населения активность этих ферментов снижена, вследствие чего они больше подвержены развитию лекарственных взаимодействий и токсических явлений при применении умеренных доз.

Фармакодинамические взаимодействия разворачиваются, как правило, на рецепторном уровне и вызваны, в основном, разнонаправленностью или однонаправленностью действия психотропных препаратов в отношении той или иной нейромедиаторной системы, что определяет потенциоование или нивелирование клинических эффектов.

Фармакодинамические взаимодействия разворачиваются, как правило, на рецепторном уровне и вызваны, в основном, разнонаправленностью или однонаправленностью действия психотропных препаратов в отношении той или иной нейромедиаторной системы, что определяет потенцирование или нивелирование клинических эффектов.

Различают

- потенцирующее или адитивное взаимодействие, равное сумме эффектов двух препаратов.

- супраадитивное или синергическое - при превышении суммы эффектов,

- инфраадитивное или антагонистическое, если общий эффект меньше ожидаемого.

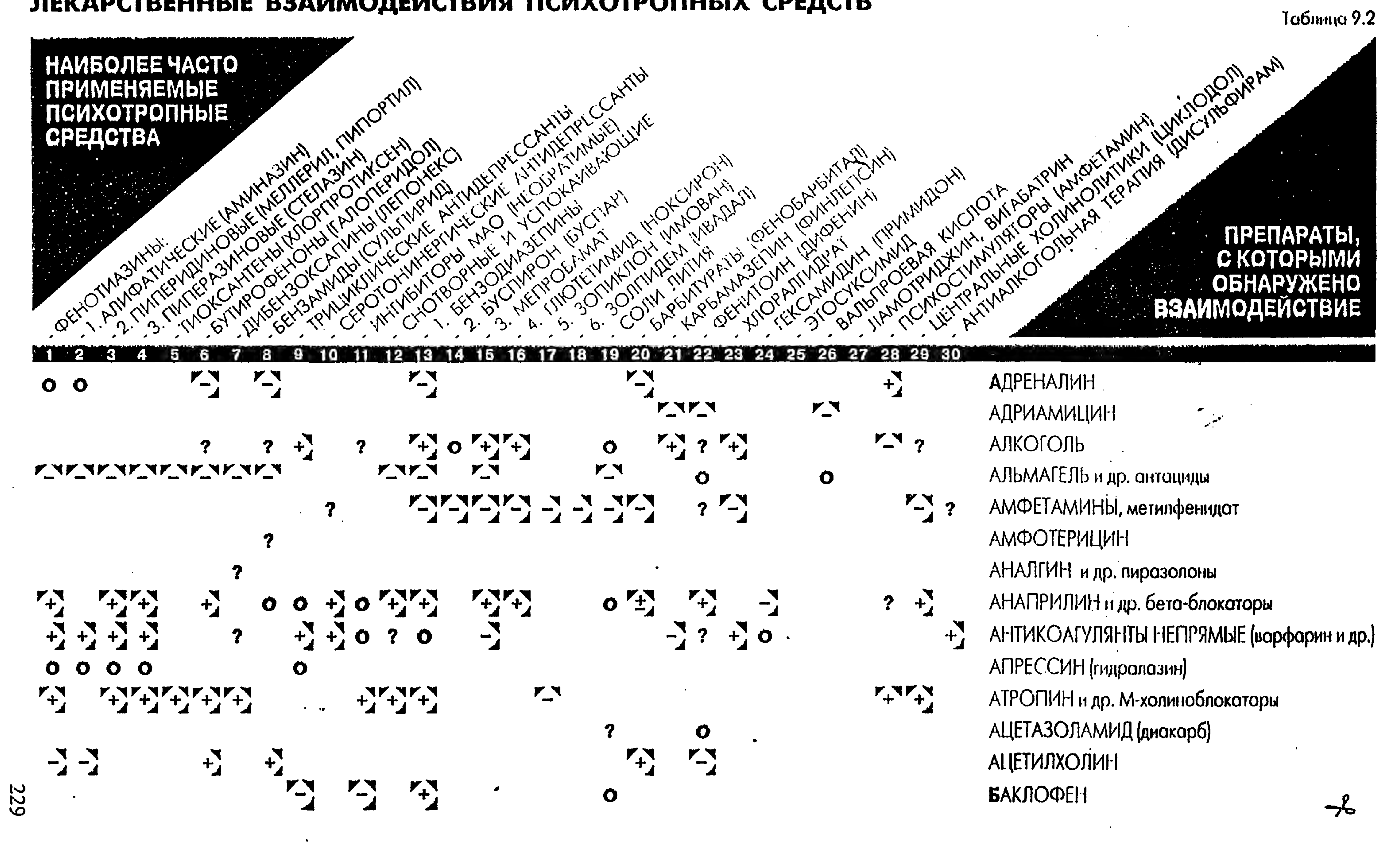
Фармакодинамические взаимодействия могут проявляться как в виде изменения терапевтического эффекта того или иного препарата, так и в виде усиления их побочных явлений.

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия обычно свойственны всей фармакологической группе или классу препаратов и развиваются у большинства больных, поскольку связаны с прицельным воздействием на ту или иную систему организма. Хорошее знание врачем механизмов действия препаратов позволяет в большинстве случаев предвидеть и избежать их возникновения. К нежелательным взаимодействиям такого рода можно отнести, например, усиление выраженности холинолитических побочных эффектов трициклических антидепрессантов и алифатических фенотиазинов.

В таблице 9.2 представлены наиболее важные лекарственные взаимодействия различных классов и групп психотропных средств или их типичных представителей с некоторыми часто применяемыми в общей практике препаратами. Клинические эффекты взаимодействий отдельных препаратов более подробно изложены в соответствующих главах.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Таблица 9.2



НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

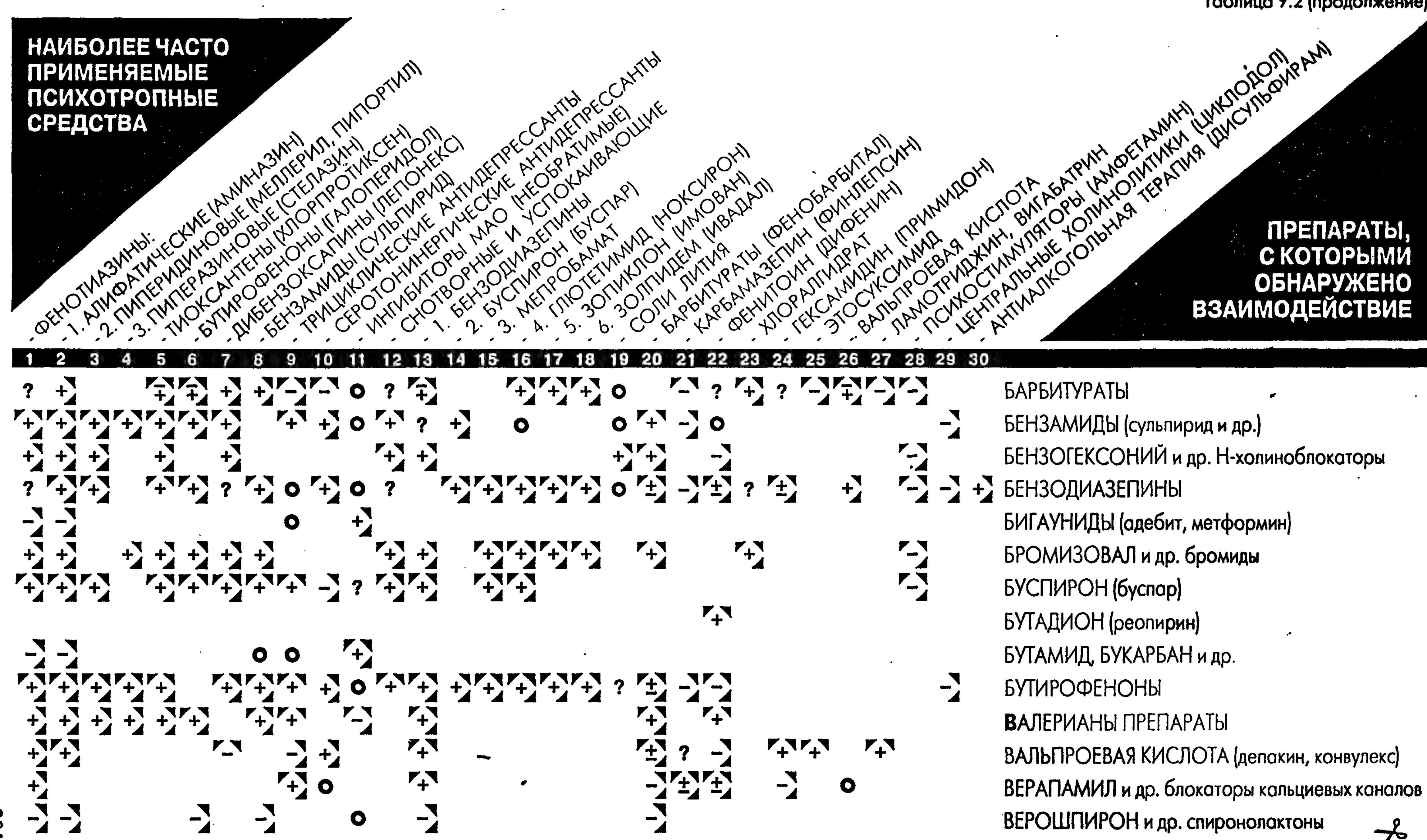
ФЕНОТИАЗИНЫ:
1. 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН)
2. 2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ)
3. 3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН)
4. ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН)
5. БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ)
6. ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС)
7. БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД)
8. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
9. СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
10. ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ)
11. СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ
12. 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
13. 2. БУСПИРОН (БУСПАР)
14. 3. МЕПРОБАМАТ
15. 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН)
16. 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)
17. 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ)
18. СОЛИ ЛИТИЯ
19. БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)
20. КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН)
21. ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)
22. ХЛОРАЛГИДРАТ
23. ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)
24. ЭТОСУКСИМИД
25. ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА
26. ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН
27. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН)
28. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ)
29. АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)

ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
o	o				–		–					–							–								+			АДРЕНАЛИН
																				–	–				–					АДРИАМИЦИН
					?		?	+		?		+	o	+	+			o		+	?	+					–	?		АЛКОГОЛЬ
–	–	–	–	–	–	–	–				–	–		–				–			o				o					АЛЬМАГЕЛЬ и др. антациды
									?			–	–	–	–	–	–	–	–		?	–						–	?	АМФЕТАМИНЫ, метилфенидат
							?																							АМФОТЕРИЦИН
						?																								АНАЛГИН и др. пиразолоны
+		+	+		+		o	o	+	o	+	+		+	+			o	±		+		–				?	+		АНАПРИЛИН и др. бета-блокаторы
+	+	+	+			?		+	+	o	?	o		–						–	?	+	o						+	АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМЫЕ (варфарин и др.)
o	o	o	o					o																						АПРЕССИН (гидралазин)
+		+	+	+	+	+				+	+	+				–											+	+		АТРОПИН и др. М-холиноблокаторы
																		?			o									АЦЕТАЗОЛАМИД (диакарб)
–	–				+		+												+		–									АЦЕТИЛХОЛИН
								–		–		+						o												БАКЛОФЕН

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Таблица 9.2 (продолжение)



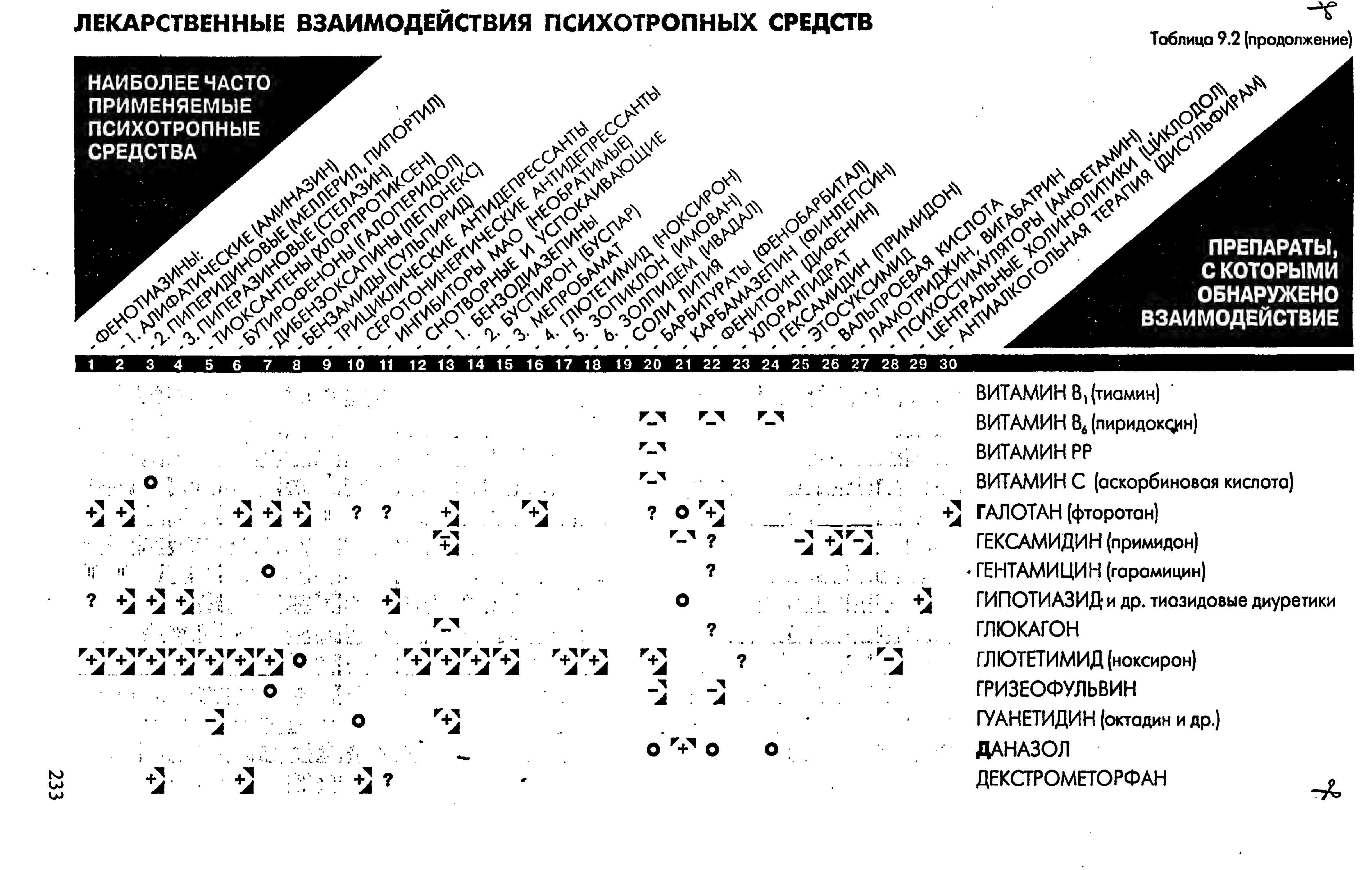
НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

1 — ФЕНОТИАЗИНЫ:
2 — 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН)
3 — 2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ)
4 — 3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН)
5 — ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН)
6 — БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ)
7 — ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС)
8 — БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД)
9 — ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
10 — СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
11 — ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ)
12 — СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ
13 — 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
14 — 2. БУСПИРОН (БУСПАР)
15 — 3. МЕПРОБАМАТ
16 — 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН)
17 — 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)
18 — 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ)
19 — СОЛИ ЛИТИЯ
20 — БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)
21 — КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН)
22 — ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)
23 — ХЛОРАЛГИДРАТ
24 — ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)
25 — ЭТОСУКСИМИД
26 — ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА
27 — ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН
28 — ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН)
29 — ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ)
30 — АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)

Препараты	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
БАРБИТУРАТЫ	?	+			∓	∓	+	+	−	−	o	?	∓			+	+	+	o		−	?	+	?	−	∓	−	−		
БЕНЗАМИДЫ (сульпирид и др.)	+	+	+	+	+	+	+		+	+	o	+	?	+		o			o	+	−	o							−	
БЕНЗОГЕКСОНИЙ и др. Н-холиноблокаторы	+	+	+		+		+					+	+						+	+		−						−		
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ	?	+	+		+	+	?	+	o	+	o	?		+	+	+	+	+	o	±	−	±	?	±		+		−	−	+
БИГАУНИДЫ (адебит, метформин)	−	−							o		+																			
БРОМИЗОВАЛ и др. бромиды	+	+		+	+	+	+	+				+	+		+	+	+	+		+			+					−		
БУСПИРОН (буспар)	+	+	+		+	+	+	+	+	−	?	+	+		+	+												−		
БУТАДИОН (реопирин)																						+								
БУТАМИД, БУКАРБАН и др.	−	−						o	o		+																			
БУТИРОФЕНОНЫ	+	+	+	+	+		+	+	+	+	o	+	+	+	+	+	+	+	?	±	−	−							−	
ВАЛЕРИАНЫ ПРЕПАРАТЫ	+	+	+	+	+	+		+	+		−		+							+		+								
ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА (депакин, конвулекс)	+	+					−		−	+			+		−					±	?	−		+	+		+			
ВЕРАПАМИЛ и др. блокаторы кальциевых каналов	+								+	o			+							−	±	±		−		o				
ВЕРОШПИРОН и др. спиронолактоны	−	−				−		−			o		−							−										

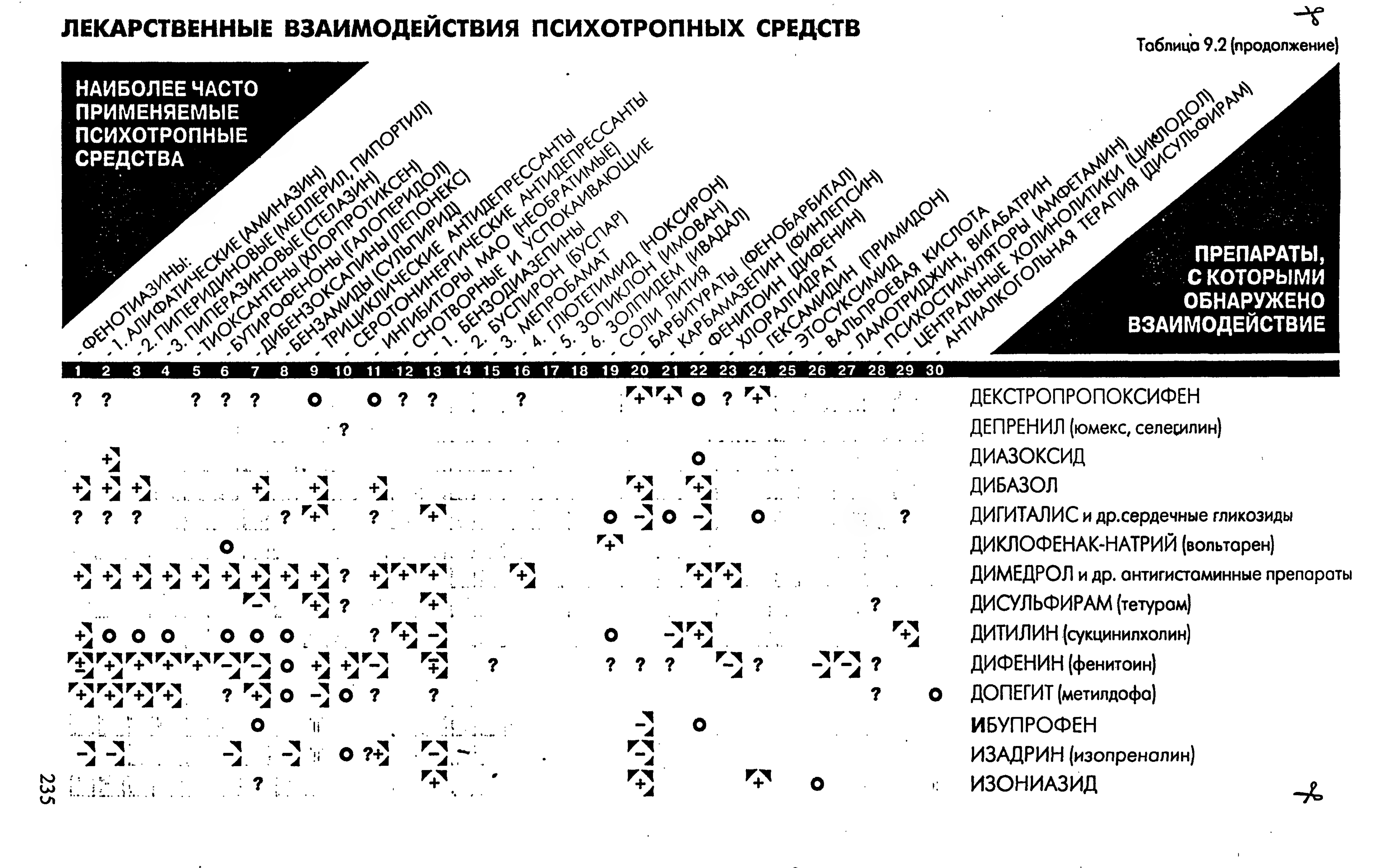
Таблица 9.2 (продолжение)



НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

1 – ФЕНОТИАЗИНЫ:; 2 – 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН); 3 – 2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ); 4 – 3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН); 5 – ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН); 6 – БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ); 7 – ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС); 8 – БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД); 9 – ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ; 10 – СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ; 11 – ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ); 12 – СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ; 13 – 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ; 14 – 2. БУСПИРОН (БУСПАР); 15 – 3. МЕПРОБАМАТ; 16 – 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН); 17 – 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН); 18 – 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ); 19 – СОЛИ ЛИТИЯ; 20 – БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ); 21 – КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН); 22 – ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН); 23 – ХЛОРАЛГИДРАТ; 24 – ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН); 25 – ЭТОСУКСИМИД; 26 – ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА; 27 – ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН; 28 – ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН); 29 – ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ); 30 – АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
																														ВИТАМИН B_1 (тиамин)
																			−		−		−							ВИТАМИН B_6 (пиридоксин)
																			−											ВИТАМИН PP
		o																	−											ВИТАМИН C (аскорбиновая кислота)
+	+				+	+	+		?	?		+			+				?	o	+								+	ГАЛОТАН (фторотан)
												±								−	?			−	+	−				ГЕКСАМИДИН (примидон)
						o															?									ГЕНТАМИЦИН (гарамицин)
?	+	+	+							+										o								+		ГИПОТИАЗИД и др. тиазидовые диуретики
												−									?									ГЛЮКАГОН
+	+	+	+	+	+	+	o				+	+	+	+		+	+		+			?					−			ГЛЮТЕТИМИД (ноксирон)
						o													−		−									ГРИЗЕОФУЛЬВИН
				−					o			+																		ГУАНЕТИДИН (октадин и др.)
																			o	+	o		o							ДАНАЗОЛ
		+			+				+	?																				ДЕКСТРОМЕТОРФАН



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Таблица 9.2 (продолжение)

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

1. ФЕНОТИАЗИНЫ:
2. 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН)
3. 2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ)
4. 3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН)
5. ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН)
6. БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ)
7. ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС)
8. БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД)
9. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
10. СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
11. ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ)
12. СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ
13. 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
14. 2. БУСПИРОН (БУСПАР)
15. 3. МЕПРОБАМАТ
16. 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН)
17. 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)
18. 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ)
19. СОЛИ ЛИТИЯ
20. БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)
21. КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН)
22. ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)
23. ХЛОРАЛГИДРАТ
24. ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)
25. ЭТОСУКСИМИД
26. ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА
27. ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН
28. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН)
29. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ)
30. АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)

ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
?	?			?	?	?		o		o	?	?			?				+	+	o	?	+							ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕН
									?																					ДЕПРЕНИЛ (юмекс, селегилин)
	+																				o									ДИАЗОКСИД
+	+	+				+		+		+									+		+									ДИБАЗОЛ
?	?	?					?	+		?		+						o	−	o	−		o					?		ДИГИТАЛИС и др.сердечные гликозиды
					o													+												ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЙ (вольтарен)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+			+						+	+								ДИМЕДРОЛ и др. антигистаминные препараты
						−		+	?			+															?			ДИСУЛЬФИРАМ (тетурам)
+	o	o	o		o	o	o			?	+	−						o		−	+							+		ДИТИЛИН (сукцинилхолин)
±	+	+	+	+	−	−	o	+	+	−		+		?				?	?	?		−	?		−	−	?			ДИФЕНИН (фенитоин)
+	+	+	+		?	+	o	−	o	?		?															?		o	ДОПЕГИТ (метилдофа)
						o													−		o									ИБУПРОФЕН
−	−				−		−		o	?+		−							−											ИЗАДРИН (изопреналин)
						?						+							+				+		o					ИЗОНИАЗИД

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

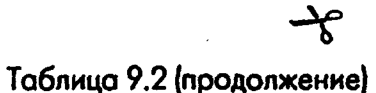


Таблица 9.2 (продолжение)

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ФЕНОТИАЗИНЫ:
1. 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН)
2. 2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ)
3. 3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН)
4. ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН)
5. БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ)
6. ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС)
7. БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД)
8. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
9. СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
10. ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ)
11. СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ
12. 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
13. 2. БУСПИРОН (БУСПАР)
14. 3. МЕПРОБАМАТ
15. 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН)
16. 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)
17. 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ)
18. СОЛИ ЛИТИЯ
19. БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)
20. КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН)
21. ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)
22. ХЛОРАЛГИДРАТ
23. ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)
24. ЭТОСУКСИМИД
25. ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА
26. ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН
27. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН)
28. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ)
29. АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)
30.

ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
o	o	o	o	o	o	o	o				?	o	?						o	?	−	o						+		ИНГИБИТОРЫ МАО (необратимые)
					?	?	?					+															o			ИНДОМЕТАЦИН
−	−	−	−	−	−		−	o		+								o			o								+	ИНСУЛИН
+	+																	?												КАПОТЕН (каптоприл)
−	−	−	−	−	−		−	−	+	?		−						?	−		?		−	−	?	−				КАРБАМАЗЕПИН (финлепсин)
+	+				+	+		?	o	?		+			+			+												КЕТАМИН (калипсол)
o	o	o	−	o	o	o	o	−	?		−							−												КЛОФЕЛИН (клонидин)
									?			o		−									−							КОНТРАЦЕПТИВЫ ОРАЛЬНЫЕ(инфекундин и др.)
−	−							+	o		−	−		−				o	−	−	−		−					+		КОРТИКОСТЕРОИДЫ (преднизолон)
−	−	−	−	−	−	−	−			?	−	−							−		−								+	КОФЕИН
																			−	−	−		−		+					ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН
						?		−	?		−	−	−								?−							−		ЛЕВОДОПА, МАДОПАР, НАКОМ
+	+	+	+	+	+		+	o	+	o	+	?	+	+	+	+	+	o	+		−	+			−			+	−	ЛЕПОНЕКС (клозапин)
+	+									+	+	+							+		+							+		ЛИДОКАИН (ксикаин)

Таблица 9.2 (продолжение)

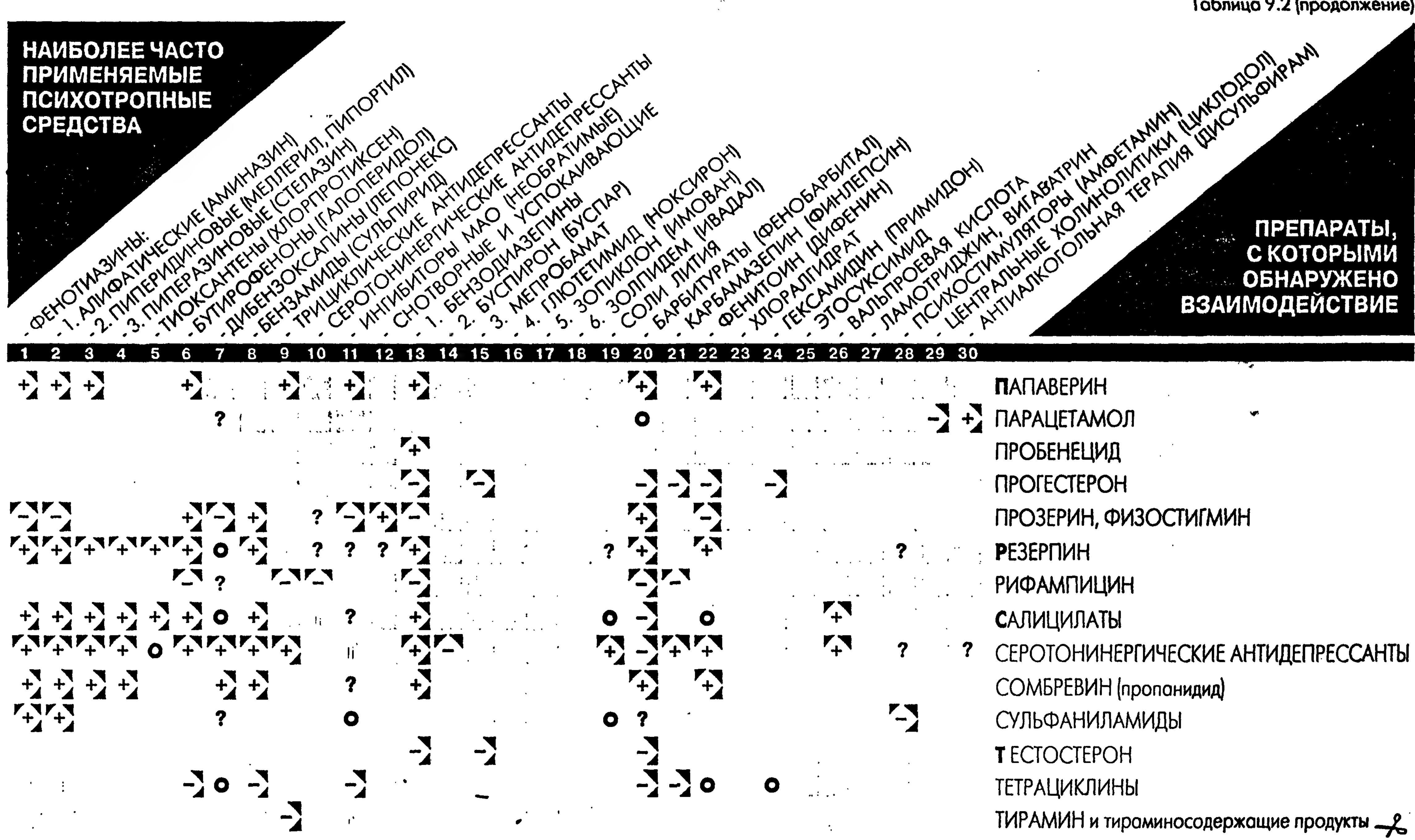
НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

1. ФЕНОТИАЗИНЫ:
2. 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН)
3. 2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ)
4. 3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН)
5. ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН)
6. БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ)
7. ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС)
8. БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД)
9. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
10. СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
11. ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ)
12. СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ
13. 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
14. 2. БУСПИРОН (БУСПАР)
15. 3. МЕПРОБАМАТ
16. 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН)
17. 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)
18. 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ)
19. СОЛИ ЛИТИЯ
20. БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)
21. КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН)
22. ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)
23. ХЛОРАЛГИДРАТ
24. ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)
25. ЭТОСУКСИМИД
26. ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА
27. ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН
28. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН)
29. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ)
30. АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)

ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
o	o	o	o	o	?	o	o	+	+			o							o	?	?						−			ЛИТИЙ
										?											+									ЛОБЕЛИН и др. аналептики
					+		+			+									+		+									МАГНЕЗИЯ СЕРНОКИСЛАЯ
					−		−					−							−											МЕЗАТОН, НОРАДРЕНАЛИН
+	+	+	+	+	+		+									+		+		o										МЕТОКЛОПРАМИД, ДОМПЕРИДОН
						?													−	+	+									МЕТРОНИДАЗОЛ (трихопол)
																		−												МОЧЕВИНА, маннитол и др. осмот. диуретики
																														НАТРИЙ (гидрокарбонат, хлорид и др. соли)
+	?			?																										НАЛТРЕКСОН
																				?	?									НЕВИГРАМОН (налидиксовая кислота)
								o																						НИТРОПРУССИД НАТРИЯ
							o			?									−	−	−		−							НОВОКАИНАМИД
						−		−			+	+							−	−	+								o	ОМЕПРАЗОЛ
?	+	+	−		+		+	+	+	?	+	+							o	+	−									ОПИАТЫ (промедол, морфин, меперидин, кодеин и др.)

Таблица 9.2 (продолжение)



НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ФЕНОТИАЗИНЫ:
1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН)
2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ)
3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН)
4. ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН)
5. БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ)
6. ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС)
7. БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД)
8. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
9. СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
10. ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ)
11. СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ
12. 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
13. 2. БУСПИРОН (БУСПАР)
14. 3. МЕПРОБАМАТ
15. 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН)
16. 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)
17. 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ)
18. СОЛИ ЛИТИЯ
19. БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)
20. КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН)
21. ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)
22. ХЛОРАЛГИДРАТ
23. ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)
24. ЭТОСУКСИМИД
25. ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА
26. ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН
27. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН)
28. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ)
29. АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)
30.

ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ПАПАВЕРИН	+	+	+			+			+		+		+							+		+								
ПАРАЦЕТАМОЛ							?													o									−	+
ПРОБЕНЕЦИД													+																	
ПРОГЕСТЕРОН													−		−					−	−	−		−						
ПРОЗЕРИН, ФИЗОСТИГМИН	−	−				+	−	+		?	−	+	−							+		−								
РЕЗЕРПИН	+	+	+	+	+	+	o	+		?	?	?	+						?	+		+						?		
РИФАМПИЦИН						−	?		−	−			−							−	−									
САЛИЦИЛАТЫ	+	+	+	+	+	+	o	+			?		+						o	−		o				+				
СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	+	+	+	+	o	+	+	+	+				+	−					+	−	+	+				+		?		?
СОМБРЕВИН (пропанидид)	+	+	+	+			+	+			?		+							+		+								
СУЛЬФАНИЛАМИДЫ	+	+					?				o								o	?								−		
ТЕСТОСТЕРОН													−		−					−										
ТЕТРАЦИКЛИНЫ						−	o	−			−									−	−	o		o						
ТИРАМИН и тираминосодержащие продукты									−																					



Таблица 9.2 (продолжение)

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

1. ФЕНОТИАЗИНЫ:
2. 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН)
3. 2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ)
4. 3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН)
5. ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН)
6. БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ)
7. ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС)
8. БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД)
9. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
10. СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ
11. ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ)
12. СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ
13. 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ
14. 2. БУСПИРОН (БУСПАР)
15. 3. МЕПРОБАМАТ
16. 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН)
17. 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)
18. 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ)
19. СОЛИ ЛИТИЯ
20. БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)
21. КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН)
22. ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)
23. ХЛОРАЛГИДРАТ
24. ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)
25. ЭТОСУКСИМИД
26. ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА
27. ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН
28. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН)
29. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ)
30. АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)

ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ТИРОКСИН и др. препараты гормонов щитов. железы	+	o	o	o	o	o		o	+	+	?								−	−	−	−		−						
ТРИАМТЕРЕН																			?											
ТРИПТОФАН									+			+																		
ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	+	+	+	+	o	+	o	+		+			o	+					+	−	−	+	?			−				+
ФЕНОЛФТАЛЕИН								?																						
ФЕНОТИАЗИНЫ					+	+	+	+	+	+	o	+	?	+	+	+	+	+	o	?	−	±	?			+			±	
ФЕНТОЛАМИН, ТРОПАФЕН	+								−	?		+																		
ФЕНФЛУРАМИН	?	?	?	?	?	?	?	?	?		?																			
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА																				−		−		−						
ФУРОСЕМИД	+	+																	o	−	o	−		−						
ХИНИДИН, ДИЗОПИРАМИД					+	+		+	?	+			−							−	−	−		−				?		
ХЛОРАЛГИДРАТ	?	+			+		+		?		o	+	?			?	+	+		+								−		
ХЛОРАМФЕНИКОЛ																				−										
ХЛОРПРОТИКСЕН	+	+	+	+		+	+	+	o	o	o	+	+	+	+	+	+	+	o	±	−		+						o	



Таблица 9.2(продолжение)

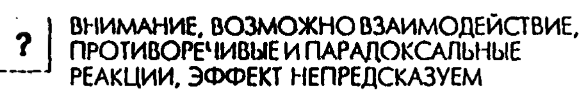
НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ, С КОТОРЫМИ ОБНАРУЖЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты	1 ФЕНОТИАЗИНЫ:	2 1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ (АМИНАЗИН)	3 2. ПИПЕРИДИНОВЫЕ (МЕЛЛЕРИЛ, ПИПОРТИЛ)	4 3. ПИПЕРАЗИНОВЫЕ (СТЕЛАЗИН)	5 ТИОКСАНТЕНЫ (ХЛОРПРОТИКСЕН)	6 БУТИРОФЕНОНЫ (ГАЛОПЕРИДОЛ)	7 ДИБЕНЗОКСАПИНЫ (ЛЕПОНЕКС)	8 БЕНЗАМИДЫ (СУЛЬПИРИД)	9 ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	10 СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ	11 ИНГИБИТОРЫ МАО (НЕОБРАТИМЫЕ)	12 СНОТВОРНЫЕ И УСПОКАИВАЮЩИЕ	13 1. БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ	14 2. БУСПИРОН (БУСПАР)	15 3. МЕПРОБАМАТ	16 4. ГЛЮТЕТИМИД (НОКСИРОН)	17 5. ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)	18 6. ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ)	19 СОЛИ ЛИТИЯ	20 БАРБИТУРАТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)	21 КАРБАМАЗЕПИН (ФИНЛЕПСИН)	22 ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)	23 ХЛОРАЛГИДРАТ	24 ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)	25 ЭТОСУКСИМИД	26 ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА	27 ЛАМОТРИДЖИН, ВИГАБАТРИН	28 ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (АМФЕТАМИН)	29 ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ (ЦИКЛОДОЛ)	30 АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИСУЛЬФИРАМ)
ЦИЗАПРИД													+																	
ЦИКЛОДОЛ и др. центральные холинолитики	+		+	+	o	−	+	−			+		−															−		
ЦИКЛОСПОРИНЫ																				−	−			−						
ЦИКЛОФОСФАМИД и др. цитостатики		+											?							?		?								
ЦИМЕТИДИН (тагамет)		−					?						−							−	+					+			o	
ЦИПРОГЕПТАДИН (перитол)									o	−	?			+																
ЦИСПЛАТИН																					−	−				−				
ЭРИТРОМИЦИН и др. макролиды							o		+				+				+									o				
ЭСТРОН и др. эстрогены									?				−		−					−	−	−		−						
ЭТАКРИНОВАЯ КИСЛОТА																														
ЭТОСУКСИМИД																				−	−	−		−		+				
ЭУФИЛЛИН, ТЕОФИЛЛИН	+	+				+		+		o	+		−						−	−	−	−		−						+
ЭФЕДРИН										?																				

Примечания к таблице 9.2

1 - 8	НЕЙРОЛЕПТИКИ
9 - 11	АНТИДЕПРЕССАНТЫ
12 - 18	ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ И ГИПНОТИКИ
19	СОЛИ ЛИТИЯ
20 - 27	АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ
28	ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ
29	ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ
30	АНТИАЛКОГОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ


СТРЕЛКА УКАЗЫВАЕТ НА ПРЕПАРАТ, ДЕЙСТВИЕ КОТОРОГО УСИЛИВАЕТСЯ ИЛИ [▫] - ОСЛАБЛЯЕТСЯ


ВНИМАНИЕ, ВОЗМОЖНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ, ПРОТИВОРЕЧИВЫЕ И ПАРАДОКСАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ЭФФЕКТ НЕПРЕДСКАЗУЕМ

ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ НАБЛЮДАЕТСЯ УВЕЛИЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТОВ (ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ)

ОТДЕЛЬНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ


ТАКИХ КОМБИНАЦИЙ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ – УСИЛЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ СЕРЬЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ


КОМБИНИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНО, НО ТРЕБУЕТСЯ ПОВЫШЕННОЕ ВНИМАНИЕ, ОСОБЕННО ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ

ПЕРЕСЕЧЕНИЯ ОДИНАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

* В таблице зарегистрированы взаимодействия между наиболее типичными препаратами.

Если Вы не найдете требующийся Вам препарат, проверьте его наличие расширенном перечне классов и групп лекарственных средств, приведенном в конце таблицы. Звездочкой в перечне отмечены препараты, представленные в таблице.

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ И ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПЕРЕЧНЕМ НАИБОЛЕЕ ШИРОКО ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Альфа-адреноблокаторы: фентоламин*, тропафен, празозин, пирроксан, алколоиды спорыньи* дигидроэрготамин и др.)

Альфа-адреномиметики: адреналин*, эфедрин*, мезатон*, норадреналин, нафтизин, галазолин, тирамин* и др.

Аналептики: лобелин*, цититон, лобесил, анабазин, табекс и др.

Аноректики: амфетамин*, метилфенидат, фенфлурамин* (дексфенфлурамин) и другие психостимуляторы (см.), амфепрамон, дезопимон, мазиндол.

Анагонисты опиатов: налтрексон*, налоксон.

Антациды: препараты, замедляющие всасываемость, алмагель* и другие, содержащие алюминий, висмут, кальций и магний антациды, а также холестирамин, омепразол*, циметидин* и др. антагонисты H_2 гистаминовых рецепторов.

Антиалкогольные: тетурам (дисульфирам*), метронидазол* (трихопол).

Антиаритмические: хинидин*, дизопирамид, лидокаин*, новокаинамид*, дигиталис*, верапамил* (изоптин) и др. блокаторы кальциевых каналов и другие препараты.

Антибактериальные и антипротозойные: антибиотики (см.), сульфаниламиды*, изониазид*, налидиксовая кислота (невиграмон*), метронидазол* (трихопол) и др.

Антибиотики: хлорамфеникол*, эритромицин*, олеандомицин и др. макролиды, гризеофульвин*, рифампицин*, тетрациклины* (доксицилин, хлортетрациклин, окситетрациклин и др.), гентамицин* и др. аминогликозиды, циклоспорины* (цефалоспорины), адриамицин* (доксорубицин), амфотерицин*.

Антигистаминные: димедрол*, супрастин, дипразин (пипольфен), гидроксизин (атаракс), доксиламин (донормил), ципрогептадин (перидол), тавегил, фенкарол и другие блокаторы H_1-рецепторов, циметидин* (цинамет, тагамет) и др. блокаторы H_2-рецепторов.

Антидепрессанты: трициклические* (см.), ингибиторы МАО (необратимые)* (см.), серотонинергические* (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам).

Антидиабетические: инсулин*, производные сульфонилмочевины (бутамид*, букарбан и др.), бигуаниды* (глибутид, адебит, метформин и др.)

Антиконвульсанты: барбитураты* (фенобарбитал, барбамил, тиопентал, гексенал, глюферол и др.), карбамазепин* (финлепсин), этосуксимид* (суксилеп), гексамидин* (примидон), дифенин* (фенитоин), хлоралгидрат*, вальпроевая кислота* (депакин, конвулекс), ламотриджин* (ламиктал) и др. новые препараты (вигабатрин, габапентин).

Антикоагулянты непрямые: кумарины (неодикумарин, синкумар, варфарин и др.) и индандионы (фенилин)

Антигипертензивные и сосудорасширяющие (симпатолитики): капотен* (каптоприл), клофелин* (клонидин), анаприлин* (пропранолол), диазоксид*, октадин (гуанетидин*, изобарин), метилдофа (допегит*), паргилин, резерпин* и др. препараты раувольфии, папаверин*, дибазол*, эуфиллин* и теофиллин, магнезия сернокислая*, апрессин* (гидралазин, дигидралазин), диуретики (см.), нитропруссид натрия*

Антипаркинсонические: центральные холинолитики* (циклодол*, паркопан, акинетон, динезин, норакин и др.), леводопа* (наком, мадопар) и другие дофаминстимуляторы (амантадин, бромкриптин), депренил (селегилин, юмекс).

Бета-андреноблокаторы: пропранолол (анаприлин*, обзидан, индерал), окспренолол, пиндолол и др.

Бета-адреномиметики: изадрин* (изопреналин), орцепреналин (алупент), сальбутамол и др.

Витамины: фолиевая кислота*, витамин B_1* (тиамин), витамин B_6* (пиридоксин), витамин C* (аскорбиновая кислота), витамин PP*

Гипергликемические: глюкагон*, диазоксид*

Гипогликемические: см. антидиабетические

Гипотензивные: см. антигипертензивные

Гормональные: АКТГ и кортикостероиды* (преднизолон и др.), контрацептивы оральные* (инфекундин, марвелон, нон-овлон и др.), эстрон* и др. эстрогены, прогестерон*, тестостерон*, даназол*, инсулин*, тироксин* и др. препараты гормонов щитовидной железы (тиреоидин, дийодтирозин и др.)

Диуретики: дихлотиазид (гипотиазид*) и др. тиазидовые производные, ацетазоламид* (диакарб), фуросемид*, верошпирон* и др. производные спиронолактонов, этакриновая кислота*, триамтерен*, осмотические диуретики (мочевина* маннитол) и др.

Ингибиторы МАО (необратимые)*: ниаламид (нуредал), ипрониазид, фенелзин (нардил), транилципромин (трансамин, парнат) и др.

Кардиотонические: дигиталис* и др. сердечные гликозиды

Местные анестетики: лидокаин*, новокаин и др.

Метаболические регуляторы: пробенецид*, гормоны (см.), витамины (см.), антикоагулянты (см.), препараты для коррекции щелочно-кислотного равновесия (натрий* и др.).

Миорелаксанты (курареподобные препараты, нейро-мышечные блокаторы и др.): дитилин* (сукцинилхолин, листенон, суксаметоний), анатруксоний, диплацин, тубокурарин, баклофен*, мидокалм

М - холиноблокаторы: атропин*, скополамин, платифиллин, спазмолитин и др.

Наркозные: фторотан (галотан*), пропанидид (сомбревин*), кетамин* (калипсол), панкурониум (галамин).

Наркотические анальгетики: опиаты* (морфин, кодеин, бупренорфин, налорфин, пентазоцин, промедол, петидин, декстропропоксифен* (фарвон), пиритрамид (дипидолор) фентанил, меперидин и др.

Нейролептики:

1/фенотиазины*:

а) алифатические*: хлорпромазин (аминазин), пропазин, левомепромазин (тизерцин), алимемазин (терален) и др.

б) пиперидиновые*: тиоридазин (сонапакс, меллерил), пипотиазин (пипортил), перициазин (неулептил) и др.

в) пиперазиновые*: трифлуоперазин (трифтазин, стелазин), этаперазин, тиопроперазин (мажептил), флуфеназин (модитен), метеразин, френолон и др.

2/ тиоксантены*: хлорпротиксен*, флупентиксол (флуанксол), тиотиксен, зуклопентиксол (сординол, клопиксол) и др.

3/ бутирофеноны*: галоперидол, трифлуперидол (триседил), дроперидол и др.

4/ дибензоксапины*: клозапин (лепонекс*), локсапин

5/ бензамиды*: сульпирид (эглонил), сультоприд (топрал), тиаприд, амисульпирид (солиан).

6/ дифенилбутилпиперидины: пимозид (ОРАП), флушпирилен (ИМАП), пенфлуридол (СЕМАП) - близки по структуре и клиническому действию к бутирофенонам*.

Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты: бутадион*, салицилаты*, декстрометорфан*, ибупрофен*, индометацин*, диклофенак-натрий* (вольтарен), парацетомол (ацетоминафен), аналгин* и другие пиразолоны (амидопирин, антипирин) и др.

Н - холиноблокаторы: бензогексоний*, пентамин, димеколин, кватерон и др.

Противорвотные: метоклопрамид* (реглан, церукал), домперидон (мотилиум) и др.

Психостимуляторы: амфетамин*, метилфенидат (ацефен), кофеин*, фенфлурамин* (дексфенфлурамин), сиднокарб и др.

Снотворные и успокаивающие (транквилизаторы)*:

1/ барбитураты* (см. антиконвульсанты)

2/ бензодиазепины*: диазепам (сибазон, седуксен, реланиум), хлордиазепоксид (элениум), лоразепам (ативан, мерлит), медазепам (мезапам), нозепам (тазепам), нитразепам (эуноктин), тофизепам (грандаксин), феназепам, альпразолам (ксанакс) и др.

3/ мепробамат* (мепротан)

4/ триоксазин

5/ глютетимид*

6/ хлоралгидрат*

7/ валерианы* препараты

8/ бромизовал* и др. бромиды

9/ зопиклон* (имован) и золпидем* (ивадал)

10/ антигистаминные (см.): доксиламин (донормил), гидроксизин (атаракс), димедрол*.

11/ буспирон (буспар)

Трициклические антидепрессанты*: амитриптилин, имипрамин (имизин, мелипрамин), кломипрамин (анафранил, гидифен), тримипрамин (герфонал), дезипрамин (петилил), азафен и др.

Холиномиметики: ацетилхолин*, цизаприд*, ацеклидин, галантамин (нивалин), пилокарпин, прозерин*, физостигмин, амиридин и другие ингибиторы холинэстеразы.

Представленные взаимодействия различны по тяжести, быстроте и частоте возникновения. Одни из них развиваются у большинства больных, другие - лишь в единичных случаях, но могут появляться внезапно и носить серьезный характер вплоть до развития необратимых явлений и летального исхода. В каждом конкретном случае предсказать их клиническую манифестацию бывает крайне затруднительно. Она зависит от множества факторов, но, прежде всего, от состояния больного и принимаемых препаратов.

Риску развития лекарственных взаимодействий больше подвержены больные, принимающие сразу несколько медикаментов и имеющие пониженный уровень элиминации, т.е. лица пожилого возраста или страдающие почечной или печеночной недостаточностью. Некоторые больные имеют генетически детерминированную или аллергически повышенную индивидуальную чувствительность к действию той или иной группы психотропных средств. Риск возрастает также при применении повышенных доз, при более высокой тропности препарата к протеиновому связыванию, при наличии активных метаболитов и более сложных путях биотрансформации, а также при увеличении длительности приема как самих препаратов, так и предшествующей фармакотерапии.

Большинство побочных явлений, вызванных лекарственным взаимодействием, исчезает после снижения дозы или отмены одного или, в крайнем случае, обоих препаратов. Чтобы не вызвать обострения заболевания при отмене терапии, необходимо заменить препарат, в большей степени ответственный за развитие взаимодействия (в таблице стрелка указывает метаболизм какого препарата и в какую сторону меняется). Основными индукторами (активаторами) метаболизма являются карбамазепин, барбитураты, примидон, фенитоин, гризиофульвин, рифампицин и алкоголь; основными ингибиторами - вальпроат, циметидин, антибиотики-макролиды (эритрамицин и др.), декстропропоксифен, изониазид и некоторые противовоспалительные средства. Следует помнить, что явления взаимодействия, связанные с усилением или ослаблением биотрансформации, могут некоторое время персистировать и после отмены вызвавшего их препарата. Эта задержка обусловлена постепенной перестройкой уровня функционирования ферментных систем печени.

Проведение комбинированной терапии всегда требует повышенного внимания и ответственности со стороны врача с тщательным наблюдением за психическим и соматическим состоянием больного, более частыми лабораторными исследованиями и постоянным контролем за дозировками препаратов.

Таким образом, приведенные в таблице потенциальные лекарственные взаимодействия имеют, прежде всего, информативное и предостерегающее значение, т.к. лучше предотвратить развитие нежелательных явлений, чем лечить их последствия. Поэтому, проведение комбинированной терапии всегда требует повышенного внимания и ответственности со стороны врача с тщательным наблюдением за психическим и соматическим состоянием больного, более частыми лабораторными исследованиями и постоянным контролем за дозировками препаратов.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ

А

Б

В

Г

З

И

К

Л

М

Н

О

П

Р

С

Т

У

Ф

Х

Ц

Э

Ю